

Sorptionsverhalten von Arzneistoffen an verschiedenartigen kolloidalen Kieselsäuren

Gerd Kindl

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SORPTIONSVERHALTEN VON ARZNEISTOFFEN
AN VERSCHIEDENARTIGEN KOLLOIDALEN KIESELSÄUREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Gerd Kindl
aus München

München 1975



1. Berichterstatter: Professorin Dr. Elsa Ullmann
2. Berichterstatter: Professor Dr. Hans-Peter Boehm

Tag der mündlichen Prüfung: 15.5.1975

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von Frau Professorin Dr. Elsa Ullmann in der Pharmazeutisch-technologischen Abteilung des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München durchgeführt.

Meiner hochverehrten akademischen Lehrerin

Frau Professorin Dr. Elsa U l l m a n n

danke ich herzlich für die unermüdliche Betreuung und die vielfältige Förderung meiner Studien sowie für wertvolle Rat-schläge zur Niederschrift dieser Arbeit.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich

Herrn Privatdozent Dr. Herbert R u p p r e c h t ,

der durch überaus wertvolle Anregungen und Diskussionshinweise sowie durch seine ständige Hilfsbereitschaft den Fortgang mei-ner Arbeit intensiv gefördert hat.

Mein Dank gilt ferner Herrn Professor Dr. Hans-Peter B o e h m (Institut für Anorganische Chemie der Universität München), Herrn Professor Dr. Helmut K n ö z i n g e r (Institut für Physikalische Chemie der Universität München) und Herrn Professor Dr. Klaus U n g e r (Technische Hoch-schule Darmstadt), die durch zahlreiche Diskussionsbeiträge großes Interesse an meinen Untersuchungen bekundet haben.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINFÜHRUNG	1
B. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN	2
I. Einführung funktioneller Gruppen an die Kieselsäure- oberflächen	2
1. Benzylgruppen	3
2. Benzylsulfonsäuregruppen	6
II. Normierung der oberflächenmodifizierten Kieselsäuren	7
1. UV-spektroskopische Untersuchungen	7
1.1 Grundlage des Verfahrens	9
1.2 Ergebnisse der Untersuchungen	11
2. IR-spektroskopische Untersuchungen	12
2.1 Nachweis funktioneller Gruppen	13
2.2 Quantitative Bestimmung	19
3. Ionenaustauschkapazität der Kieselsäureober- flächen	20
III. Reaktionsvermögen von Kieselsäureoberflächen in Abhängigkeit der Reaktionspartner	23
1. Kennzeichnung der Kieselsäuren	24
2. Reaktionen mit verschiedenen Arzneistoffen . . .	24
2.1 Wäßriges Milieu	26
2.1.1 In Abhängigkeit von der Art der Sorbentien	26
2.1.2 Sorptionsverlauf kationischer Arzneistoffe	26
2.1.2.1 Auswirkung verschiedener Sorbentien . .	26
2.1.2.2 Einfluß verschiedener Milieubedingungen	31
2.1.3 Diskussion zum Sorptionsverhalten von Arzneistoffen	41
2.2 Organische Dispersionsmittel	51
2.2.1 Sorptionsvermögen verschiedener Kiesel- säuren	52
2.2.2 Berechnung der Sorptionsenergien	54
2.2.3 IR-spektroskopische Untersuchungen an Kieselsäuresorbaten	59
2.2.3.1 Codein	60
2.2.3.2 Benzocain	67
2.2.3.3 Benzoessäure	73

C. EXPERIMENTELLER TEIL	77
I. Modifizierung der Kieselsäureoberfläche	77
1. Einführung von Benzylgruppen	77
1.1 Trocknung der Kieselsäuren	77
1.2 Reaktion mit Benzyltrichlorsilan	77
1.3 Entfernung des überschüssigen Reagens	78
1.4 Hydrolyse des Reaktionsproduktes und Entfernung der entstandenen Salzsäure	78
2. Sulfonierung grenzflächenständiger Benzylgruppen	79
2.1 Reaktionsbedingungen	79
2.2 Reinigung durch Elektrodialyse	79
II. Methoden zur Normierung von kolloidalen Kiesel- säuren	80
1. Bestimmung der spezifischen Oberfläche	80
2. Abschätzung chemisorbierter Benzylgruppen durch Elementaranalyse	80
3. Ermittlung der Ionenaustauschkapazität durch potentiometrische Titration	83
III. Durchführung von spektroskopischen Untersuchungen	84
1. Im IR-Bereich	84
1.1 Nachweis und Bestimmung funktioneller Gruppen an Kieselsäureoberflächen	85
1.1.1 Vorbereitung der Untersuchungsproben	85
1.1.1.1 Benzylchloraerosil	85
1.1.1.2 Benzylaerosil	85
1.1.2 Durchführung der Messung	85
1.2 Aufnahme von Spektren der Sorbate von Arzneistoffen mit Aerosil	86
1.2.1 Vorbereitung der Untersuchungsproben	86
1.2.2 Durchführung der Messung	86
2. Im UV-Bereich	86
2.1 Nachweis und quantitative Bestimmung aroma- tischer Gruppen an Kieselsäureoberflächen	86
2.1.1 Vorbereitung der Untersuchungsproben	88
2.1.2 Durchführung der Messung	89
2.2 Konzentrationsbestimmung von Arzneistoffen	90

IV. Vergleich der Extinktionswerte aus den UV- und IR-spektroskopischen Untersuchungen mit den Ergebnissen der Elementaranalyse	93
V. Untersuchungen zum Sorptions- und Desorptionsverhalten	96
1. Erstellung von Sorptionsisothermen und Bestimmung von Sättigungssorptionen	96
1.1 Standardbedingungen	96
1.1.1 Dispersionen der Sorbentien	96
1.1.2 Methodik der Ansätze	96
1.2 Berücksichtigung verschiedener Milieubedingungen	97
1.2.1 Einstellung der Wasserstoffionenkonzentration	97
1.2.2 Zusatz von Elektrolyten	98
2. Sättigungssorptionen von Steroiden in wäßrigem Milieu	98
3. Sorptionsverhalten kationischer Arzneistoffe in Anwesenheit von Natriumnitrat	99
4. Sorptionsvermögen verschiedener Kieselsäuren im organischen Dispersionsmittel	102
5. Verfolgung der Arzneistoffliberation	105
5.1 Herstellung der Sorbate	105
5.2 Desorption und Bestimmung der Wirkstoffe	105
VI. Verschiedene quantitative Bestimmungsmethoden	106
1. Konduktometrische Chloridbestimmung	106
2. Zweiphasentitration	106
3. Bestimmung der kritischen Mizellbildungskonzentration	107
D. ZUSAMMENFASSUNG	109
E. ANHANG	112
F. LITERATURVERZEICHNIS	115

A. EINFÜHRUNG

Ein Schlüssel für die Analyse des Arzneistoffverhaltens im Bereich der Arzneiformen ist die Kenntnis der Reaktionen an der Grenzfläche zwischen der flüssigen Phase der Arzneiform bzw. des Applikationsortes und den makromolekularen Trägermaterialien (135,137,138,172). Für die Erarbeitung von Gesetzmäßigkeiten eignen sich vor allem anorganische, makromolekulare Hilfsstoffe vom Typ der kolloidalen Kieselsäuren (130,131,133,134,139,173).

Ihre porenlosen Teilchen besitzen große spezifische Oberflächen, deren Sorptionseigenschaften vor allem durch Silanolgruppen geprägt werden (7,17,21,27,28,80,134,154,157,187). Diese Hydroxylgruppen sind besonders zur Wasserstoffbrückenbildung gegenüber polaren Substanzen wie Wasser (23,24,44,47,59,128,155,176,180), sowie mit abnehmender Wasserstoffionenkonzentration in zunehmendem Ausmaß zu elektrostatischen Wechselwirkungen mit kationischen Arzneistoffen befähigt (1,22,93,105,127,148).

Das Sorptionsvermögen der kolloidalen Kieselsäuren kann durch Einführung weiterer funktioneller Gruppen noch beträchtlich gesteigert werden. Durch eine solche Modifizierung sind Trägerstoffe erhältlich, die als Matrix besser geeignet erscheinen als organische Gerüstsubstanzen, da diese Kieselsäuren gegenüber chemischen und thermischen Belastungen weitgehend stabil vorliegen und keine Quellungerscheinungen aufweisen (161). Darüber hinaus können die oberflächenständigen Gruppen exakt normiert werden (S. 7).

Gegenüber dem Ausgangsmaterial Aerosil 200 unterscheiden sich die oberflächenmodifizierten Trägersubstanzen durch neue chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften und eröffnen so ein breites Spektrum für Anwendungen auch im pharmazeutischen Bereich.

Als Partner für die kolloidalen Kieselsäuren dienen Arzneistoffmodelle, welche im Hinblick auf elektrische Ladung, Molekülgröße, Aggregationsvermögen sowie Art und Zahl der funktionellen Gruppen ausgewählt wurden (s. Anhang S.112).

B. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN

I. Einführung funktioneller Gruppen an die Kieselsäureoberfläche*)

Voraussetzung für chemische Reaktionen mit Oberflächen anorganischer Trägermaterialien ist eine genügende Reaktionsfähigkeit funktioneller Gruppen des Adsorbens. Während die Siloxangruppen reaktionsträge sind (17,118), bieten die Silanolgruppen Ansatzpunkte für die verschiedensten chemischen Umsetzungsreaktionen. Dabei ist sowohl die Substitution des Protons der OH-Gruppe als auch die Substitution der ganzen OH-Gruppe möglich (18,45,128). Diese sog. Endgruppenmodifizierung wurde bisher mit anorganischen Materialien wie Metallchloriden (24,54,56,92,116,122), Nichtmetallchloriden und anorganischen Säuren (22,24,32,54,55,58,77,125,142,154) als auch mit organischen Materialien durchgeführt, wie z.B. Phenylchlorsilanen (10,117,166,168), Alkylchlorsilanen (4, 40,49,67,85,87,94,154,178), Organolithium-Verbindungen (16, 20,21,116,171,181), Alkoholen (8,21,29,80,99,108,156,160), Polyäthylenglykol (160). Außerdem wurden an den Oberflächen kolloidaler Kieselsäuren eine Reihe von Polymerreaktionen vorgenommen (98).

Die Reaktionsfähigkeit der Silanolgruppen benutzt man einerseits, um die Packungsdichte an der Oberfläche zu bestimmen (17,21,22,24,169), andererseits um durch Einführung bestimmter funktioneller Gruppen an die Oberfläche anorganische Festkörper herzustellen, die eine hohe Adsorptionskapazität und Selektivität aufweisen und deshalb wegen ihres differenzierten Sorptionsverhaltens eine zunehmende Bedeutung, vor allem auf analytischem Gebiet, erlangen (10,160,162,164,170). Auf dem Gebiet der Kunststoffe und Verbundwerkstoffe gelingt z.B. durch Einsatz grenzflächenmodifizierter Kieselsäuren als Füllmittel eine Verbesserung der mechanischen Eigenschaften, wie der Reißfestigkeit, der Elastizität und Haftfähigkeit (98).

*) Aerosil 200, Fa. DEGUSSA, Hanau/Main, im folgenden als Aerosil bezeichnet.

Im Bereich der Arzneiformung wurde bisher lediglich eine mit Methylgruppen modifizierte Kieselsäure als hydrophober Hilfsstoff eingesetzt (39,64,65).

Ausgehend von Erfahrungen verschiedener Autoren (10,22,55, 161,166,167,168,171) werden an die Oberfläche der kolloidalen Kieselsäure Aerosil 200 Benzylgruppen eingeführt. In einem weiteren Reaktionsschritt folgt eine Sulfonierung zu Benzylsulfonsäuregruppen.

1. Benzylgruppen

Bei Einführung von Benzylgruppen an die Oberfläche der kolloidalen Kieselsäure Aerosil müssen die Reaktionsbedingungen den besonderen Gegebenheiten von Grenzflächenreaktionen an Festkörperoberflächen angepaßt werden. Daraus ergeben sich die nachfolgenden Prozeßschritte.

Dehydratation:

Da das zur Benzylieung verwendete Benzyltrichlorsilan in Anwesenheit von Wasser sofort unter Abspaltung von Chlorwasserstoff polymerisiert (78), ist es unerläßlich, die durch Wasserstoffbrückenbindungen (23,24,27,44,83,176,183,184,187) über mehrere Schichten hinweg (3,32,47) adsorbierten Wassermoleküle von der Kieselsäureoberfläche zu entfernen*) Die Bedingungen der Dehydratation (siehe S.77) wurden so gewählt, daß nach Entfernung des physikalisch gebundenen Wassers an der Oberfläche im wesentlichen isolierte und vicinale Silanolgruppen (über Wasserstoffbrücken verbunden) zurückbleiben. Dies zeigen IR-spektroskopische Untersuchungen der dehydratisierten Kieselsäure (siehe S.13).

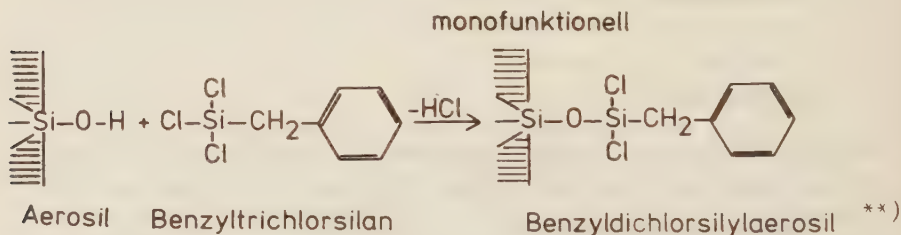
Umsetzungsreaktion:

Die Reaktion der Silanolgruppen mit Benzyltrichlorsilan verläuft nach dem Mechanismus der nukleophilen Substitution (121, 178), wobei das Proton der Hydroxylgruppe durch eine Benzyl-

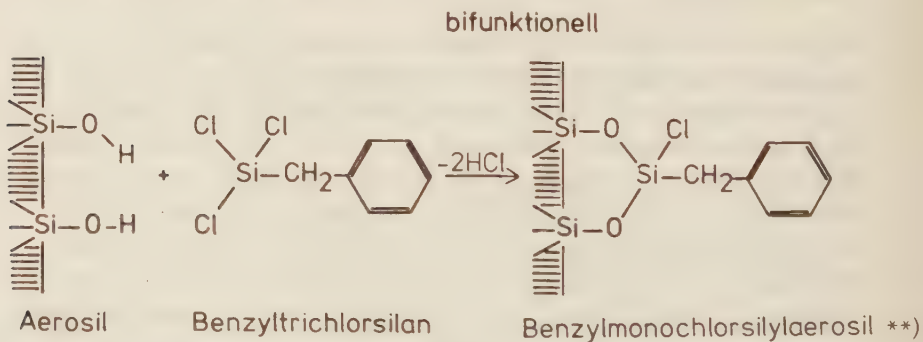
*) Bei der Umsetzung von Chlorsilanen mit nicht getrockneten Aerosiloberflächen diskutiert T.E.White die Bildung von Polysiloxanderivaten (178).

dichlorsilylgruppe unter Abspaltung von Chlorwasserstoff ersetzt wird. Da das Benzyltrichlorsilanmolekel drei reaktive Siliciumchlorbindungen enthält, bestehen theoretisch auch drei Reaktionsmöglichkeiten:*)

Am wahrscheinlichsten ist die Verknüpfung einer Trichlorsilanmolekel über eine Silanolgruppe mit der Kieselsäureoberfläche (36,40):



Eine bifunktionelle Reaktion, bei welcher zwei Silanolgruppen an der Chemisorption des Trichlorsilans beteiligt sind, hängt vom Abstand der Hydroxylgruppen an der Oberfläche ab:



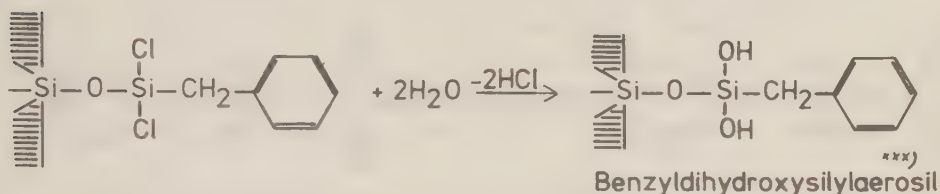
Eine solche sterisch günstige Anordnung der Silanolgruppen ist eng mit den Bedingungen bei der Dehydratisierung verbunden (4, 10, 94). Die Bindung über 3 Silanolgruppen erscheint dagegen aus sterischen Gründen unwahrscheinlich (10, 84). Wenn auch Benzyltrichlorsilan bereits bei Zimmertemperatur mit der Kieselsäure reagiert (49, 155), so ist doch zur Erreichung einer optimalen Belegung der Oberfläche mit Benzylgruppen eine hohe Temperatur

*) Eine Reihe von Autoren gibt für die Reaktion von tri- oder tetrafunktionellen Molekülen mit oberflächenständigen Hydroxylgruppen eine bifunktionelle Reaktion an. (94, 166, 168)

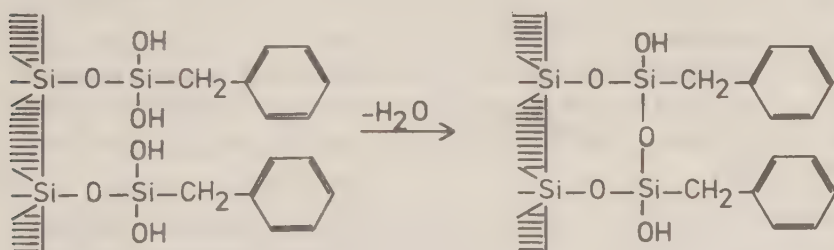
**) Im folgenden als Benzylchloraerosil bezeichnet.

(siehe S. 77) notwendig (163,168).*) Diese ist während der Reaktion erforderlich, um sterische Behinderungen durch bereits gebundene Gruppen auszuschalten.**)

Nach Einführung von Benzylgruppen entstehen zunächst hydrophobe Produkte, die sich aber bei intensivem Kontakt mit Wasser in hydrophile, gut benetzbare Sorbentien umwandeln. Hierbei liegt eine Hydrolyse der nicht umgesetzten Chlorsilangruppen unter Abspaltung von Chlorwasserstoff zugrunde:



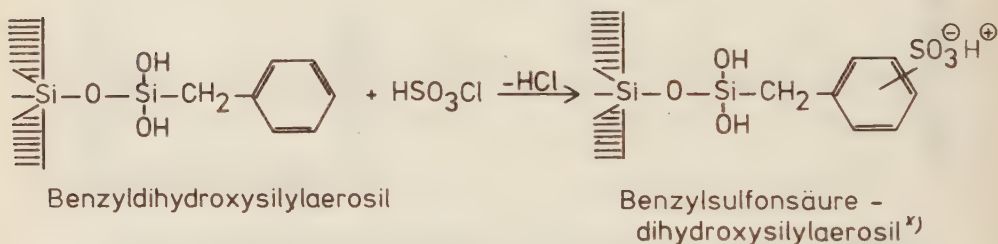
Als Reaktionsprodukte entstehen an den eingeführten Benzylsilylresten Hydroxylgruppen, die bei sterisch günstigen Verhältnissen unter Bildung von Siloxanbrücken miteinander reagieren können (32):



- *) Neben der Zuführung einer ausreichenden Aktivierungsenergie muß wegen der schlechten Wärmeleitung der Kieselsäure einer guten Durchmischung des Reaktionsansatzes während des Erhitzens besondere Aufmerksamkeit gelten.
- **) Zur quantitativen Entfernung der nicht umgesetzten Benzyltrichlorsilanmoleküle müssen ebenfalls hohe Temperaturen angewendet werden, da eine starke Physisorption an der Oberfläche vorliegen kann (26,60,88,188). Die Reaktionsprodukte werden deshalb ca.48 Stunden bei einer Temperatur um 250°C im Hochvakuum ausgeheizt. Eine thermische Zersetzung der Oberflächenverbindungen beginnt ab ca.400°C (19,178,161).
- ***)) Im folgenden als Benzylaerosil bezeichnet. (Gilt auch für eine Benzylmonohydroxygruppierung an der Oberfläche.)

2. Benzylsulfonsäuregruppen

Die durch Chemisorption fest an der Kieselsäureoberfläche verankerten Benzylgruppen sind weiteren chemischen Reaktionen, wie verschiedenen elektrophilen aromatischen Substitutionen zugänglich (10,52,142,161). So können z.B. durch die Behandlung mit Schwefelsäure, Oleum oder Chlorsulfonsäure stark sauer reagierende Sulfonsäuregruppen eingeführt werden:



Die dabei entstehenden hydrophilen Sorbentien finden als Kationenaustauscher besonders in der Analytik Verwendung (165,167). **) Einen Überblick über die Belegung der Oberfläche mit Benzylsulfonsäuregruppen gibt Tab.15 S. 82. Daraus ist ersichtlich, daß durch die Sulfonierung der Kohlenstoffgehalt bis auf etwa die Hälfte zurückgeht. Dies beruht auf einer elektrophilen Spaltung der Siliciumkohlenstoffbindung unter Einfluß der Chlorsulfonsäure (167).

Die Reindarstellung der mit Benzylsulfonsäuregruppen belegten Kieselsäure gelingt durch Dialyse und nachgeschalteter Elektrodialyse, bei welcher ionogene Verunreinigungen bis an die analytische Erfassungsgrenze ($\text{Cl}^- < 1 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l}$) entfernt werden.

Die aus dem Schwefelgehalt errechnete Belegung der Oberfläche mit Benzylsulfonsäuregruppen und die durch Titration ermittelte Austauschkapazität lassen darauf schließen, daß an alle Benzylgruppen jeweils eine Sulfonsäuregruppe eingeführt wurde (Tab.15 S.82). Über die genaue Stellung am Aromaten können jedoch keine Aussagen gemacht werden (167).

*) Im folgenden als sulfoniertes Benzylaerosil bezeichnet.

**) Durch Chlormethylierung der Benzylgruppe und anschließender Umsetzung mit aliphatischen Aminen lassen sich Anionenaustauscher herstellen (167).

II. Normierung der oberflächenmodifizierten Kieselensäuren

Für die bei Herstellung und Anwendung notwendige Normierung der modifizierten Substanzen wurden bisher neben der Elementaranalyse auf Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff oder Schwefel fast ausschließlich IR-spektroskopische Messungen sowie Bestimmungen mittels reflektierter UV-Strahlung nach KUBELKA-MUNK durchgeführt (66,82,96,97,104,110). Auch die Ermittlung der Ionenaustauschkapazität, besonders der sulfonierten Produkte, ist eine Methode, die zur Kennzeichnung von Kieselensäureoberflächen angewendet werden kann (22,143). Dagegen sind die Hinweise für die quantitative UV-spektrophotometrische Bestimmung oberflächenständiger aromatischer Gruppen unbefriedigend (144).

1. UV-spektrophotometrische Untersuchungen

Eine routinemäßige qualitative und quantitative UV-spektrophotometrische Bestimmung der oberflächenständigen aromatischen Gruppen im Transmissionsverfahren setzt optisch durchlässige Dispersionen der Festkörper in Lösungsmitteln mit gleichem oder ähnlichem Brechungsindex voraus. Diese Voraussetzung erfüllt eine Reihe organischer Lösungsmittel, wie z.B. Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff. In diesen Dispersionsmitteln sind allerdings die modifizierten Kieselensäuren nur schwer dispergierbar, da sie infolge intensiver Wechselwirkungen über die grenzflächenständigen Gruppen zur Aggregation neigen. Eine Sedimentation von Benzylaerosil bzw. Phenylaerosil in Chloroform kann jedoch durch Zusatz eines gelbildenden Stabilisators (Aerosil 200) verhindert werden (siehe S. 89). Unter dieser Voraussetzung und unter Berücksichtigung der Eigenabsorption der Kieselensäure (95) sowie der auftretenden Streulichtverluste an der Festkörpermatrix ist sowohl eine qualitative als auch quantitative UV-spektrophotometrische Bestimmung der Benzylaerosile möglich.

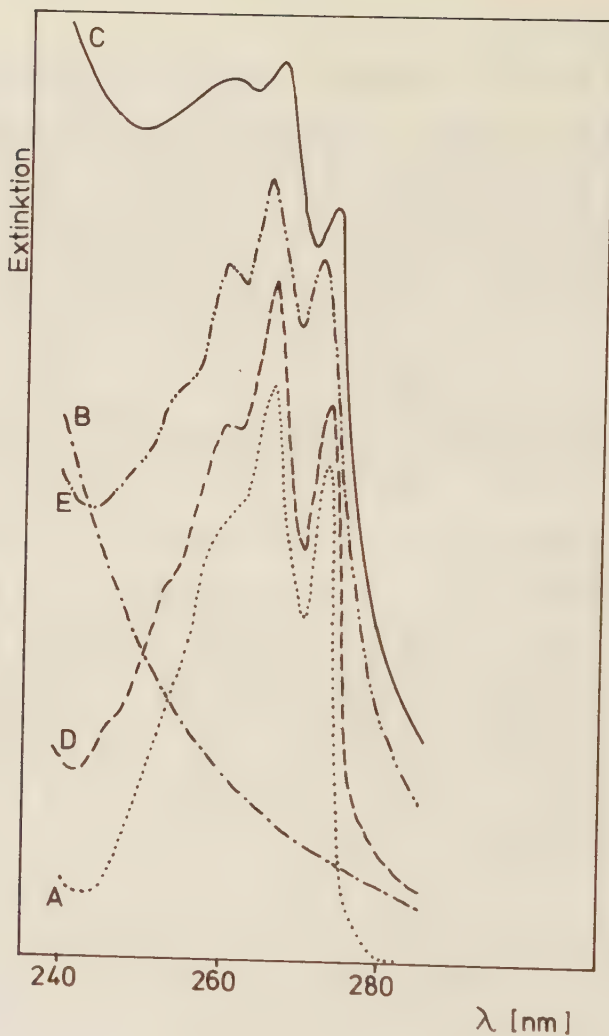


Abb. 1: UV-Spektren modifizierter Kieselsäuren und ihrer Ausgangsprodukte in Chloroform (Transmission)

- | | | |
|---------------|----------------------------------|-----|
| | Benzyltrichlorsilanlösung | (A) |
| ----- | Aerosil | (B) |
| ———— | Benzylaerosil, nicht kompensiert | (C) |
| ----- | Benzylaerosil, kompensiert | (D) |
| - · - · - · - | Phenylaerosil*), kompensiert | (E) |

*) Präparat Fa.MERCK AG, Darmstadt

1.1 Grundlage des Verfahrens

Spektralbereich:

Als Grundlage der UV-spektroskopischen Untersuchungen dient die Verfolgung der Lichtabsorption aromatischer Gruppen im Bereich von 250-280 nm, welche auf die Anregung der für aromatische Ringe typischen $\pi \rightarrow \pi^*$ Übergänge zurückzuführen ist (107). Ein Vergleich der Spektren von Benzyltrichlorsilan (Abb.1 Spektrum A) bzw. Aerosil (Spektrum B) mit dem Spektrum des Benzyl-aerosils (Spektrum C) - jeweils in Chloroform - läßt erkennen, daß die Absorptionsbanden des aromatischen Ringes mit Maxima bei 265,5 und 272,5 nm von einem zusätzlichen Lichtverlust stark überlagert nur noch schwach im Spektrum erscheinen (Abb.1, Spektrum C).

Ausgleich von Absorption und Lichtstreuung am anorganischen Trägermaterial:

Die Ursache für die Überlagerung des UV-Spektrums der aromatischen Gruppen geht aus dem Verlauf der Absorptionskurve von Dispersionen des reinen Aerosils hervor (Abb. 1 Spektrum B). Danach nimmt die Extinktion zwischen 290 und 240 nm, hervorgerufen sowohl durch Lichtstreuung in den Dispersionen als auch durch Eigenabsorption der kolloidalen Kieselsäure (95), stark zu. Unter der Annahme, daß ein solcher Lichtverlust bei der Transmissionsmessung auch in Dispersionen der modifizierten Kieselsäuren auftritt und das Absorptionsspektrum der aromatischen Gruppen additiv überlagert, kann die an reinem Aerosil gefundene Beziehung zwischen Extinktion und Wellenlänge zur Korrektur der Absorptionsmessung am modifizierten Aerosil herangezogen werden. Damit ergibt sich die Möglichkeit einer quantitativen Bestimmung der Hilfsstoffe. Die Korrektur erfolgt durch Extinktionsmessung bei 280 nm: Diese Wellenlänge ist so gewählt, daß die Absorption der aromatischen Gruppen vernachlässigbar klein ist, zum anderen aber der Abstand zu ihrem Extinktionsmaximum bei 272,5 nm gering bleibt, um Korrekturfehler klein zu halten. Am hydrophilen Aerosil folgt aus dem Verhältnis der Extinktionswerte bei 272,5 und 280 nm ein empirischer Faktor von 1,27. Die mit diesem Faktor multiplizierten Extinktionswer-

te der modifizierten Kieselsäuren bei 280 nm (E_{λ_1}) liefern nach Subtraktion vom Extinktionswert bei 272,5 nm (E_{λ_2}) die Extinktion der Lichtabsorption der aromatischen Gruppen (E_{Ar}):

$$E_{Ar} = E_{\lambda_2} - 1,27 \cdot E_{\lambda_1}$$

Eine direkte Kompensation der Streueffekte und der Eigenabsorption der Festkörperteilchen durch Einbringen einer Dispersion von Aerosil gleicher Konzentration (3%) in den Referenzstrahl läßt das Aromatenspektrum so deutlich hervortreten (Abb. 1 Spektren D und E), daß ein qualitativer Nachweis der chemisorbierten funktionellen Gruppen möglich ist. Für eine quantitative Bestimmung der modifizierten Substanzen reicht die Kompensation im Referenzstrahl jedoch nicht aus. Wegen der starken Wechselwirkung der Teilchen, welche durch die unterschiedlichen funktionellen Gruppen in differenzierter Weise beeinflußt werden (79), ist ein optisch völlig gleichwertiger Verteilungszustand der anorganischen Träger im Dispersionsmittel Chloroform - in Meß- und Vergleichsprobe - kaum realisierbar. Zur quantitativen Bestimmung muß daher der Lichtverlust, welcher durch Streuung und Absorption der anorganischen Festkörperteilchen verursacht wird, aus einer Vergleichsmessung bei 2 Wellenlängen in ein und derselben Meßprobe ermittelt werden.

Dispersionsmittel:

Chloroform eignet sich als Dispersionsmittel für die Transmissionsmessung an grenzflächenmodifizierten Kieselsäuren. Es weist im untersuchten Spektralbereich nur eine geringe Eigenabsorption auf, welche in der Vergleichsküvette quantitativ ausgeblendet werden kann. Außerdem sind die Brechungsindexunterschiede zwischen Dispersionsmittel und den anorganischen Teilchen so gering, daß sich mit 3 % Aerosil transparente Gele herstellen lassen, welche die Voraussetzung für die optische Messung darstellen. Eine für die Messung ausreichend stabile Verteilung der anorganischen Festkörperteilchen in der flüssigen Phase kann durch Zugabe eines geeigneten Stabilisators - Aerosil - erreicht werden.

1.2 Ergebnisse der Untersuchungen

Mit Hilfe der rechnerischen Korrektur wird der konzentrationsabhängige Verlauf der Lichtabsorption an 5 Chargen grenzflächenmodifizierter Kieselensäuren in Chloroformdispersionen ermittelt.

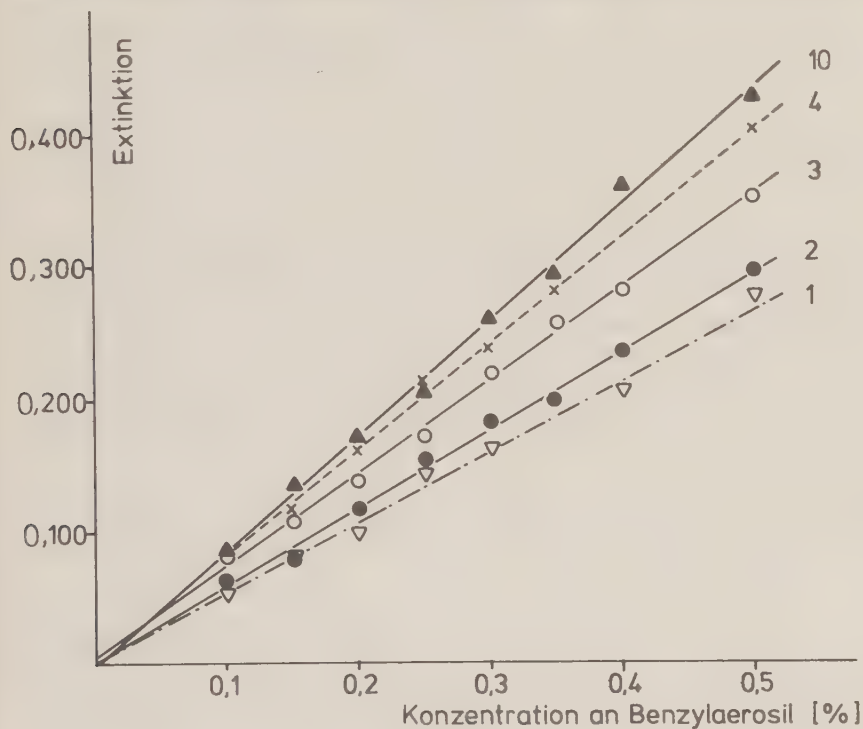


Abb. 2: Absorption modifizierter Kieselensäuren (Benzylaerosil) im UV-Bereich (= 272,5 nm) in Abhängigkeit von ihrer Konzentration in Chloroform

Benzylaerosile	
▽-.-.-.-▽	Charge Nr. 1
●- - - -●	" " 2
○- - - -○	" " 3
×- - - -×	" " 4
▲- - - -▲	" " 10 *)

*) Präparat Fa.E.MERCK AG, Darmstadt

Dabei ist in einem Konzentrationsbereich von 0,1 bis 0,5 % Hilfsstoff (Gewichtsprozent) eine dem LAMBERT-BEER'schen Gesetz (75) folgende lineare Abhängigkeit für die Absorption bei 272,5 nm festzustellen, welche durch die aromatischen Gruppen an der Grenzfläche (Benzylreste) verursacht wird (Abb. 2). Über die für 1 % Hilfsstoff angegebenen Extinktionswerte (Tab.18 S.91) ist eine Differenzierung verschiedener Herstellungschargen der modifizierten Kieselsäuren möglich und erlaubt im einzelnen die Verfolgung der Hilfsstoffkonzentration neben nicht modifiziertem Aerosil sowie einen relativen Vergleich der Belegungsdichten der einzelnen Chargen mit Benzylgruppen. Eine Absolutberechnung der Benzylgruppendichte am modifizierten Aerosil unter Zugrundelegung der molaren Extinktionskoeffizienten der Benzylgruppen im Ausgangsprodukt Benzyltrichlorsilan und den gegebenen Extinktionswerten ist dagegen nicht durchführbar, da als Folge der Chemisorption an den Festkörperteilchen ein drastischer Rückgang der molaren Extinktion zu erwarten ist (95). (siehe auch S.94)

Aus den Ergebnissen kann man jedoch schließen, daß nach der Umsetzung von Aerosil mit Benzyltrichlorsilan und nachfolgender Hydrolyse intakte Benzylgruppen an der Oberfläche des Aerosils fest verankert sind. Dies trifft in vollem Umfang auch für Aerosilproben zu, die nach Umsetzung mit Phenyltrichlorsilan Phenylgruppen an der Oberfläche tragen (Abb.1). Beim Phenyl-aerosil sind die Maxima geringfügig um 2 nm wegen der fehlenden CH_2 -Gruppe zum kurzwelligeren Bereich verschoben (153).

2. IR-spektroskopische Untersuchungen

Als hoch selektive und schnelle Methode findet die IR-Spektroskopie in den Arzneibüchern immer mehr Verwendung zum Nachweis und zur Gehaltsbestimmung von Arzneistoffen (25,109). Auch im Bereich der Grenzflächenchemie liefert diese eine Reihe wichtiger Informationen (66,104). So wurden die Identität und das Reaktionsverhalten funktioneller Gruppen an den Oberflächen der kolloidalen Kieselsäure eingehend untersucht (3,5,6,33,35,

40,41,44,49,59,68,69,76,77,86,113,122,129,158,180,187). Auch bei der Modifizierung der Kieselsäureoberflächen mit Chlorsilanen (31,36,40,49,178), Methanol (29), Metallchloriden (11,57), Trimethylaluminium (185), Äthylisocyanat (48) diente die IR-Spektroskopie zum Nachweis der an die Oberfläche chemisorbierten Gruppen. Darüber hinaus konnte mit dieser Methode eine Reihe anderer Sorptionsvorgänge aufgeklärt werden (6,49,60,89,86,91,111,112,114,119,129,132,178,186,188). Die IR-Spektroskopie stellt deshalb eine wichtige Ergänzung und Bestätigung der Ergebnisse der UV-spektroskopischen Untersuchungen dar, so daß ein genaues Bild der Oberflächen der modifizierten Kieselsäuren entsteht.

Da IR-spektroskopische Untersuchungen von Grenzflächenreaktionen an Preßlingen problematisch sind (6,29,68), bietet sich hierbei das Transmissionsverfahren als interessante Alternative an (5,129). Als Dispersionsmittel für die kolloidalen Kieselsäuren eignet sich Tetrachlorkohlenstoff sehr gut, da es zum einen im untersuchten Spektralbereich nur eine geringe Eigenabsorption aufweist, zum andern fast den gleichen Brechungsindex wie die Festkörperteilchen besitzt. (Im Gegensatz zu den UV-Messungen sind hierbei Intensitätsverluste durch Lichtstreuung an den Festkörperteilchen praktisch zu vernachlässigen (5,46)).

2.1 Nachweis funktioneller Gruppen

In Tetrachlorkohlenstoff-Dispersionen zeigen die kolloidale Kieselsäure Aerosil und ihre modifizierte Form, das Benzyl-aerosil, im infraroten Bereich charakteristische Absorptionsbanden, deren Zuordnung aus Tab. 1 hervorgeht. In Abb. 3 ist das Spektrum des Benzylaerosils den Spektren der Ausgangssubstanzen Aerosil und Benzyltrichlorsilan in Tetrachlorkohlenstoff gegenübergestellt.

Kolloidale getemperte Kieselsäure (6 Stunden bei 500°C und 10^{-4} Torr*) zeigt eine scharfe asymmetrisch verlaufende Absorptionsbande bei 3700 cm^{-1} , welche auf isolierte Silanolgruppen zurückzuführen ist, die nach dem Erhitzen auf der Oberfläche zurückbleiben (5,6,86,129,178).

*) Unter diesen Bedingungen befinden sich an der Aerosiloberfläche noch 2,7 OH-Gruppen pro $100\text{ \AA}^2$ (27).

Tab. 1: Wellenzahlen der Absorptionsbanden kolloidaler Kieselsäuren

Art der Schwingungen	Wellenzahlen (cm^{-1}) der Absorptionsbanden bei:				
	Benzyltrichlor-silan	Aerosil	Benzyl-dichlor-silyl-aerosil	Benzyl-aerosil	Lit.
CH aromatisch	3096		3090	3090	(6,9)
	3076		3070	3070	(60)
	3041		3035	3033	(153)
CH ₂ aliphatisch	2938 (schwach)		2938	2933	(9)
	2915		2915	2910	(178)
					(185)
					(188)
CH ₂ Deformation	1455		1455	1455	(42)
Freie Silanolgruppen		3700	3690	3700	(5,86)
					129,
					178)

Beim Benzylchloraerosil (S.5) ist die Absorption der freien Silanolgruppen stark vermindert. Gleichzeitig erscheint die Absorptionsbande verbreitert und das Maximum nach 3690 cm^{-1} verschoben. Außerdem finden sich im Bereich um 3000 cm^{-1} charakteristische Banden, die auf aromatische bzw. aliphatische CH-Valenz-Schwingungen zurückgehen, wobei drei scharfe, unterschiedlich intensive Banden typisch für monosubstituierte Aromaten sind (60,153). (Das Spektrum in diesem Bereich ist praktisch identisch mit dem des reinen Benzyltrichlorsilan.) Eine weitere Übereinstimmung findet sich bei den Deformationsschwingungen: Beide Substanzen zeigen eine Bande bei 1455 cm^{-1} , die der CH₂-Gruppe zuzuordnen ist (Abb. 3).

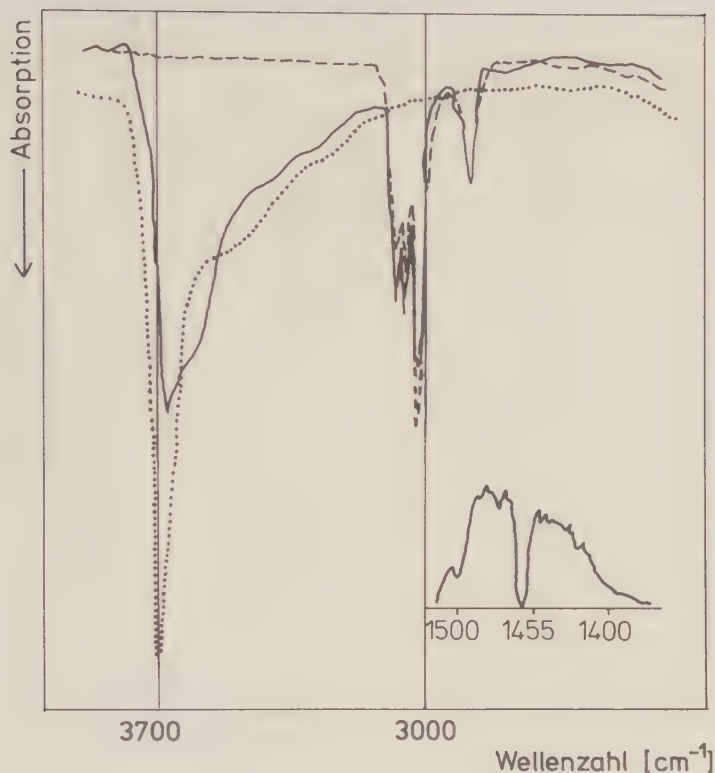


Abb. 3: IR-Spektren modifizierter Kieselsäuren und ihrer Ausgangsprodukte in Tetrachlorkohlenstoff

- Aerosil (3%)
- Benzylchloraerosil (6%)
- Benzyltrichlorsilan $2 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$

Nach Hydrolyse des Benzylchloraerosil verbreitert sich die den Silanolgruppen zugeordnete asymmetrische Bande erheblich, wobei die Intensität mit Maximum bei 3700 cm^{-1} zunimmt. Im Bereich der aliphatischen CH-Schwingungen um 3000 cm^{-1} sind keine Veränderungen zu erkennen (Abb. 4).

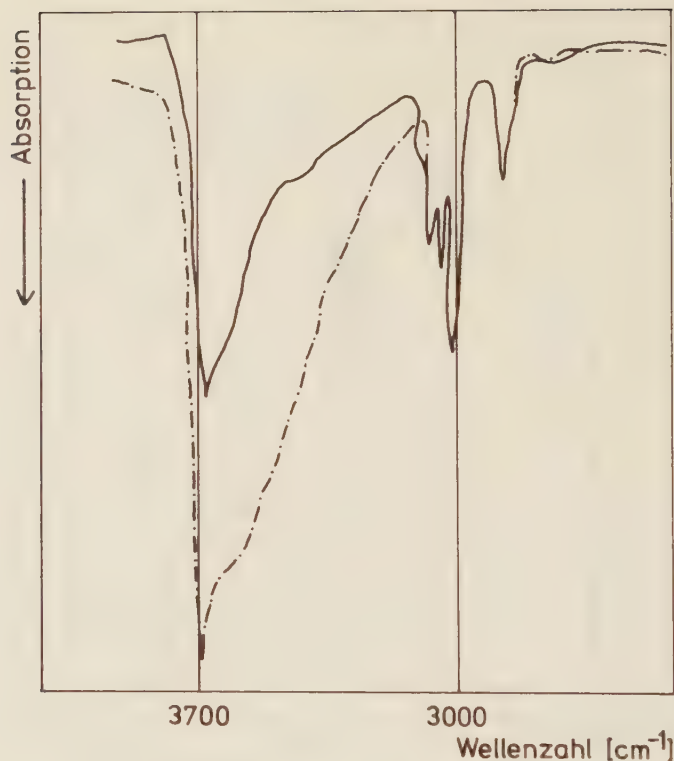


Abb. 4: IR-Spektren modifizierter Kieselsäuren in Tetrachlorkohlenstoff

———— Benzylchloraerosil (6%)
- - - - - Benzylaerosil (3%)

Deutung der Spektren:

Beim Spektrum des Benzylchloraerosil verschwindet trotz Belegung mit Benzylgruppen – die Absorption der Silanolgruppen nicht ganz. Dies läßt darauf schließen, daß sich auch nach der chemischen Umsetzung noch freie Silanolgruppen an der Oberfläche befinden (siehe auch S.24). Diese dürften aus sterischen Gründen nicht reagieren, da sie von bereits chemisorbierten Benzylgruppen abgeschirmt werden (40,178). Auch Silanolgruppen, die über Wasserstoffbrücken miteinander in Wech-

selwirkung stehen, sind wahrscheinlich einer Reaktion mit Benzyltrichlorsilan nicht zugänglich (40). Ähnliche Verhältnisse liegen auch bei dem zum Vergleich herangezogenen methylierten Aerosil (129) vor. Das Spektrum (Abb. 5) zeigt bei 3700 cm^{-1} eine Absorptionsbande, die wahrscheinlich auf Silanolgruppen zurückgeht, welche von chemisorbierten Dimethylsilylgruppen abgeschirmt werden (178). Bei 2975 cm^{-1} erscheinen die CH-Valenzschwingungen der CH_3 -Gruppe.

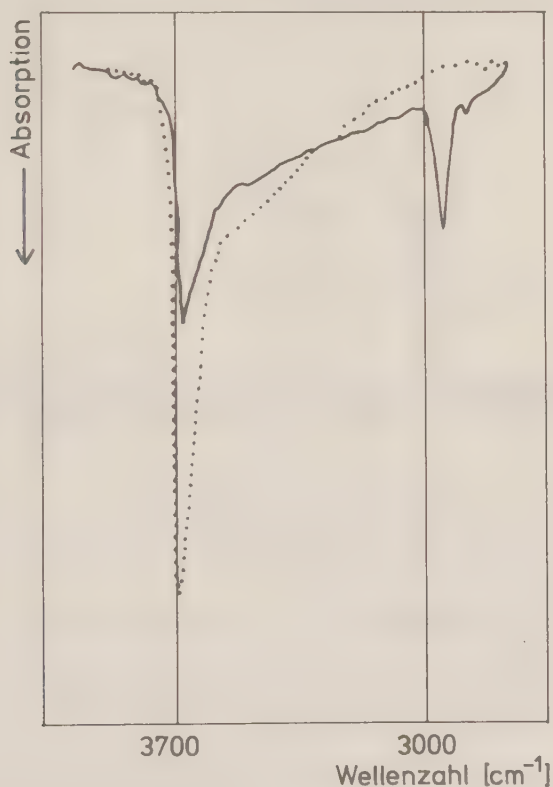
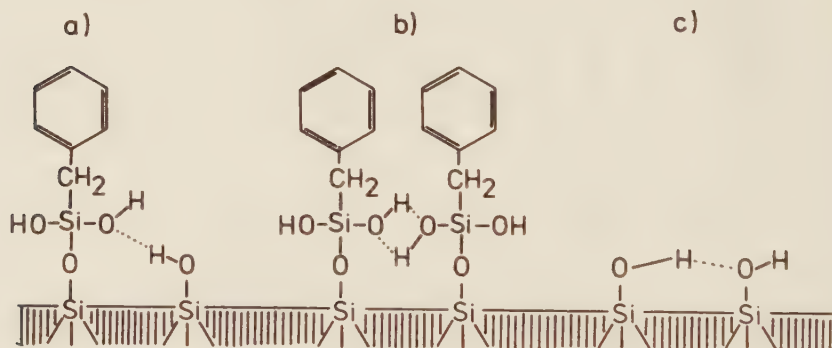


Abb. 5: IR-Spektrum von Methylaerosil in Tetrachlorkohlensstoff

————— Methylaerosil (5%)
..... Aerosil (3%)

Das Spektrum des Benzylaerosil (Abb. 4) ist durch eine intensive; auffallend breit verlaufende Bande mit Maximum bei 3700 cm^{-1} gekennzeichnet. Die Zunahme der Intensität dieser Bande wird wahrscheinlich durch Silanolgruppen verursacht, welche bei der Hydrolyse der Siliciumchlorbindungen neu an der Oberfläche gebildet werden. Die starke Verbreiterung weist darauf hin, daß Hydroxylgruppen mit unterschiedlichen Bindungsverhältnissen vorliegen, deren Absorptionsbanden sich überlappen (60). Hierbei gibt es verschiedene Möglichkeiten zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken an der Oberfläche des Benzyl-aerosils:



Als Reaktionspartner kommen hierfür in Betracht:

- Freie Silanolgruppen des Kieselsäuregerüsts und die nach Hydrolyse neu an den Benzylchlorosilylgruppen gebildeten Silanolgruppen
- Brückenbildung zwischen benachbart stehenden Benzyl-dihydroxysilylgruppen
- Reaktion von Silanolgruppen an der Kieselsäureoberfläche mit einem Abstand von $2-4\text{ \AA}$ (40,47)

Bei der Diskussion dieser Absorptionsbande ist darüber hinaus zu berücksichtigen, daß auch eine Wechselwirkung zwischen dem Elektronensystem der Benzylgruppe und den freien Silanolgruppen an der Oberfläche auftreten kann (26,60,66,88,188), die auch zur Verbreiterung beiträgt.

2.2 Quantitative Bestimmung

Zur quantitativen Bestimmung wird die Absorption der aromatischen CH-Valenz-Schwingung bei 3033 cm^{-1} herangezogen. Die Berechnung erfolgt nach dem sog. Basis-Linien-Verfahren (126), wie aus Abb. 6 ersichtlich ist.

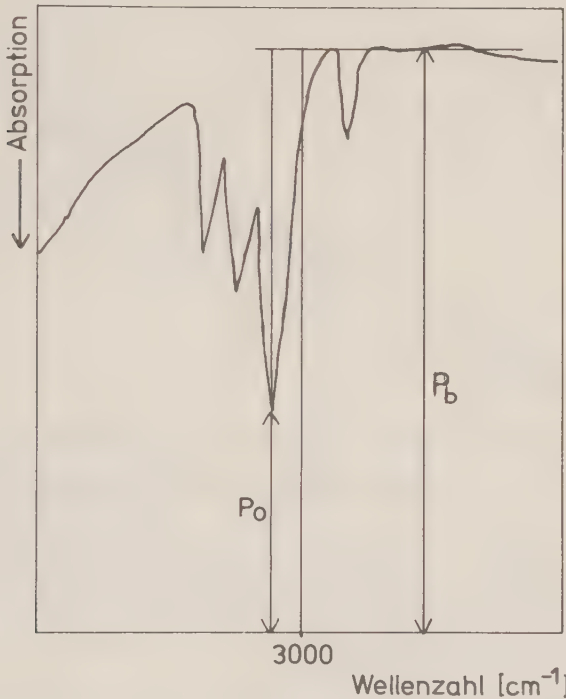


Abb. 6: Aromatische CH-Valenzschwingung bei 3033 cm^{-1} (stark vergrößert) von Benzylchloraerosil in Tetra-chlorkohlenstoff

P_b : Entfernung der Basislinie zur Nulllinie

P_o : Entfernung der Nulllinie zur Spitze der Absorptions-
bande

Berechnung der Absorption: $\text{Absorption} = \log \frac{P_b}{P_o}$

(Ergebnisse siehe Tab.17, S.87)

Zwischen Absorption und Konzentration des eingesetzten Benzyl-aerosils ist im Konzentrationsbereich 2-6 % Hilfsstoff (Gewichtsprozent) eine dem LAMBERT-BEER'schen Gesetz (96) folgende lineare Beziehung vorhanden. Diese Gesetzmäßigkeit wird an 5 verschiedenen Chargen bestätigt (Abb. 7).

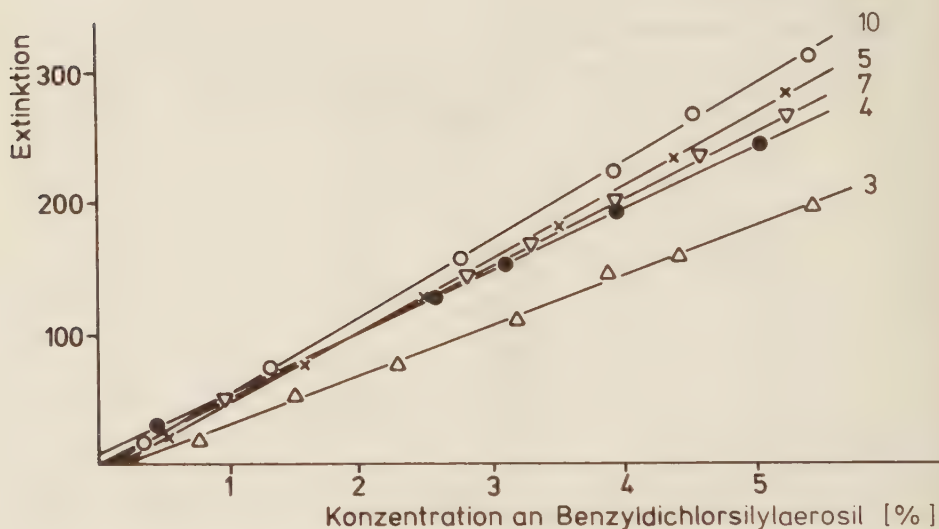


Abb. 7: Absorption der aromatischen CH-Valenzschwingung bei 3033 cm^{-1} in Abhängigkeit von der Konzentration an Benzylchloraerosil in Tetrachlorkohlenstoff

△	—	△	Charge Nr. 3
●	—	●	" " 4
×	—	×	" " 5
▽	—	▽	" " 7
○	—	○	" " 10 *)

3. Ionenaustauschkapazität der Kieselsäureoberflächen

Eine weitere Normierungsmethode an oberflächenmodifizierten Kieselsäuren stellt die Bestimmung der Ionenaustauschkapazität dar. Diese erfolgt durch eine potentiometrische Differenz-

*) Präparat der Fa.E.MERCK AG, Darmstadt

Titration mit Natronlauge (100). Der unterschiedliche Verlauf der Titrationskurven weist bereits auf die Verschiedenheit der oberflächenständigen dissoziationsfähigen Gruppen hin (Abb. 8). Dabei zeigt das sulfonierte Benzylaerosil ein Titrationsbild, wie es für starke Säuren charakteristisch ist. Der Kurvenverlauf entspricht - unter Parallelverschiebung - demjenigen der Salzsäure. Möglicherweise ist die Abweichung im oberen Teil (Abb. 9) auf dissoziierende restliche Silanolgruppen zurückzuführen, die bei der Synthese aus sterischen Gründen nicht erfaßt wurden (s.S.16). Das hydrolysierte Benzylaerosil zeigt dagegen einen flacheren Anstieg im alkalischen Bereich. Dies könnte auf einen größeren Anteil schwächer

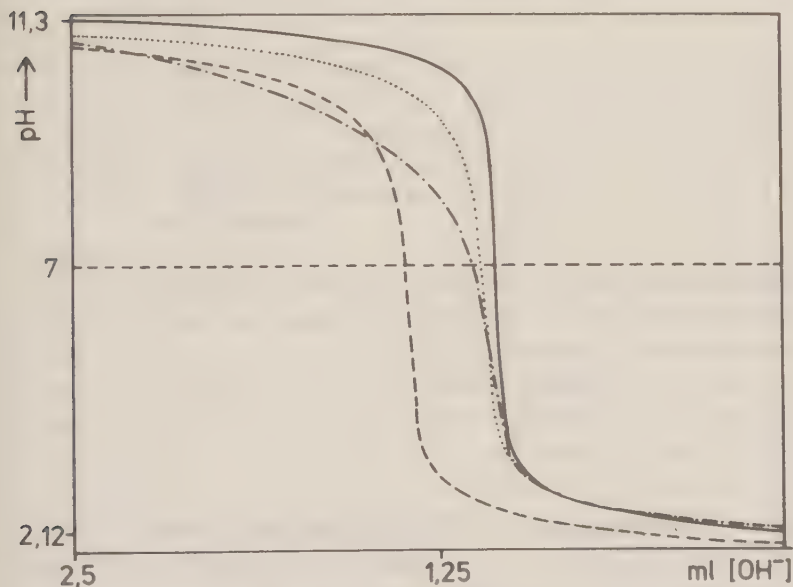


Abb. 8: Titrationskurven für modifizierte Kieselsäuren zur Bestimmung der Ionenaustauschkapazität

- 0,01 n HCl
- Benzylaerosil
- . - . - . Aerosil
- - - - - Benzylaerosil sulfoniert

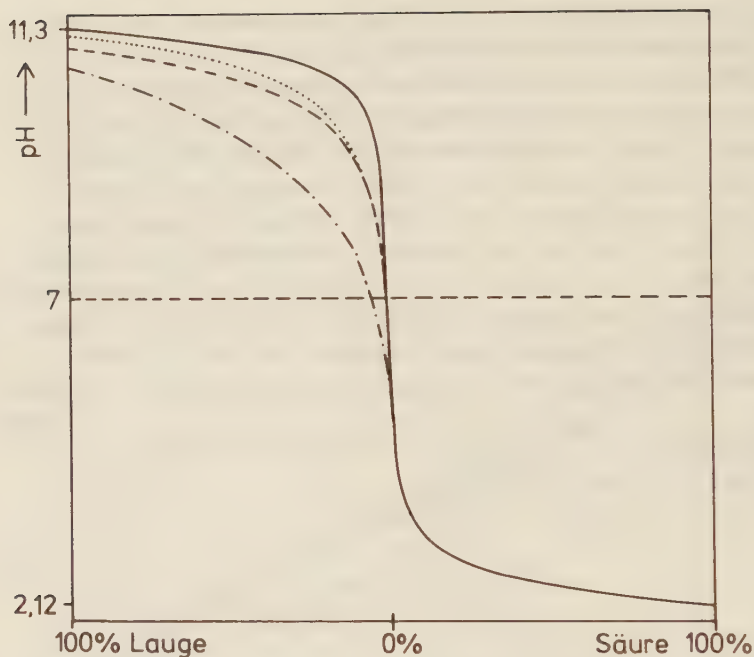


Abb. 9: Titrationskurven für modifizierte Kieselsäuren mit unterschiedlichem Dissoziationsverhalten

- 0,01 n HCl
- Benzylaerosil
- Benzylaerosil sulfoniert
- · - · - Aerosil

dissoziierender Hydroxylgruppen – etwa an den Benzylsilylresten (siehe Zeichnung S. 5) – zurückgeführt werden (748). Beim Aerosil sieht man deutlich, daß das Titrationsbild einer schwachen Säure vorliegt. Die Austauschkapazität ist stark von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig. Erst bei pH 10–11 werden alle Silanolgruppen erfaßt (75,105).

Die Bestimmung des pK_s -Wertes (100,101) ergibt für die Silanolgruppen an den modifizierten Kieselsäuren einen experimentellen Wert von $pK_s = 11,4$. Geringfügige Unterschiede zwischen den

einzelnen Produkten könnten möglicherweise auf eine unterschiedliche Dissoziation der Restsilanolgruppen an der Oberfläche bzw. der Benzylhydroxisilylgruppen hinweisen. Eine genaue Differenzierung läßt sich auf Grund der vereinfachten Methode jedoch nicht durchführen, da auch ein Störeffekt auf die Dissoziation der Silanolgruppen nicht auszuschließen ist und mit einer Änderung der Reaktionsfähigkeit der Kieselsäurematrix in Abhängigkeit vom Belegungsgrad mit Natriumionen gerechnet werden muß (1,143).

III. Reaktionsvermögen von Kieselsäureoberflächen in Abhängigkeit der Reaktionspartner

Das Reaktionsverhalten kolloidaler Kieselsäuren wird von chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften der an der Oberfläche befindlichen funktionellen Gruppen bestimmt. Mit diesen sind Wechselwirkungen möglich, die zu Sorption und Ionenaustausch führen.

An der kolloidalen Kieselsäure Aerosil 200 erfolgt die Bindung von Arzneistoffen über die Silanolgruppen (130,131,133,134,159). Durch Einführung anderer funktioneller Gruppen, wie z.B. Benzyl- bzw. Benzylsulfonsäuregruppen, läßt sich die Kieselsäureoberfläche in ihrem Sorptionsvermögen gegenüber Arzneistoffen sowohl qualitativ als auch quantitativ verändern. Die nachfolgenden Untersuchungen zeigen auf, daß die Wechselwirkungen zwischen Kieselsäuren und Arzneistoffen sowohl von der Oberflächenbeschaffenheit der Sorbentien*) als auch von den Eigenschaften der Sorptive abhängig sind.

*) Die Reaktion der Kieselsäureoberfläche mit Arzneistoffen verläuft dabei ohne Störung durch Quellungsvorgänge, welche - wie im Falle organischer Ionenaustauschharze (141) - die Erarbeitung von Gesetzmäßigkeiten erschweren.

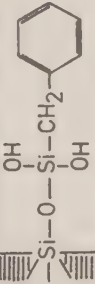
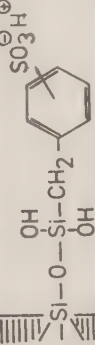
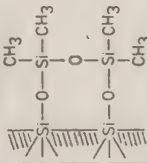
1. Kennzeichnung der Kieselsäuren

Die Angabe der funktionellen Gruppen und die spezifische Oberfläche geben Hinweise für die Eigenschaften der Sorbentien, nämlich die Ionenaustauschkapazität und die Benetzbarkeit mit Wasser (Tab. 2). Geht man von der kolloidalen Kieselsäure Aerosil aus ($995 \mu\text{mol/g}$ bzw. $4.30 \mu\text{mol OH-Gruppen/m}^2$ (27,127, 171)), so wird deutlich, daß bei den modifizierten Produkten (benzylierte Aerosile und Methylaerosil) nicht alle Silanolgruppen durch die Reaktion erfaßt werden (19,166). Im Falle des Benzylaerosils läßt sich eine Belegung von 496 bzw. bei den sulfonierten Präparaten von nur 284 μmol Benzylgruppen/g oder 2,3 bzw. $1,31 \mu\text{mol/m}^2$ nachweisen. Die spezifischen Oberflächen der benzylierten Produkte entsprechen praktisch der Oberfläche des Ausgangsmaterials (Aerosil 200). Im Falle des Methylaerosil liegt ein Präparat mit wesentlich geringerer Oberfläche vor. Durch die Einführung des Benzylrestes (bzw. Methylrestes) verringert sich die Austauschkapazität der Kieselsäure drastisch, da die Anzahl der Silanolgruppen stark reduziert ist. Sie läßt sich im Falle des Methylaerosil wegen des stark hydrophoben Charakters nicht bestimmen. Erwartungsgemäß bringt die Sulfonierung des Benzylaerosil eine starke Erhöhung der Ionenaustauschkapazität. Mit Ausnahme des Methylaerosil haben die verwendeten kolloidalen Kieselsäuren hydrophilen Charakter.

2. Reaktionen mit verschiedenen Arzneistoffen

Zur Abklärung von Gesetzmäßigkeiten, die sich bei den Sorptionsvorgängen mit den unterschiedlichen Arzneistofftypen (Anhang S.112) abspielen, sind Kenntnisse über den Einfluß der Arzneistoffkonzentration und über die Auswirkung verschiedener Milieubedingungen erforderlich. Die Versuchsbedingungen wurden deshalb variiert (Änderung der Wasserstoffionenkonzentration, Einfluß von Elektrolyten, Verwendung verschiedenartiger Lösungsmittel), um so ein möglichst umfassendes Bild der Wechselwirkung zwischen Arzneistoff und Sorbens zu erhalten.

Tab. 2: Als Sorbentien verwendete Kieselsäuren

Kieselsäuren	Funktionelle Gruppen		Belegung *)		Eigenschaften	
	Art	$\mu\text{mol/g}$	$\mu\text{mol/m}^2$	spezif. Oberfläche m^2/g	Ionenaustauschkapazität (bei pH=7) $\mu\text{val/g}$	Benetzbarkeit mit Wasser
Aerosil***)		995**)	4,30	231	72	gut
Benzyl-aerosil		496	2,3	215	27	gut
Benzyl-aerosil sulfoniert		284	1,31	215	273,5	gut
Methyl-aerosil (R 972) ***)		ca. 260	ca. 3,3	79		hydrophob

*) berechnet aus den Werten der Elementaranalyse (Tab.15)

**) Aus sterischen Gründen dürfte theoretisch die optimale Belegung der Aerosiloberfläche bei 5 SiOH-Gruppen pro 100 Å² liegen (1,9 mmol OH/g). Diese Flächendichte wird jedoch nie erreicht (142). Nach zahlreichen Untersuchungen sollen nur etwa die Hälfte der Silanolgruppen (ca. 2,6 OH/100 Å² bzw. 0,995 mmol/g) den verschiedensten chemischen Reaktionen zugänglich sein (17).

***) Fa. DEGUSSA, Hanau/Main

2.1 Wäßriges Milieu

2.1.1 Abhängigkeit von der Art der Sorbentien

Die Bindungseigenschaften der kolloidalen Kieselsäure und ihrer grenzflächenmodifizierten Derivate gegenüber einer Reihe von Arzneistoffen geht aus dem Vergleich der im Sättigungsgleichgewicht gebundenen Menge an Wirkstoff hervor. Dabei sind in Tab. 3 ohne gezielten Eingriff in die Wasserstoffionenkonzentration die Verhältnisse in wäßrigen Dispersionen der Kieselsäuren einander gegenübergestellt.

Das nichtionogene Chloramphenicol erfährt keine Bindung an die Kieselsäuren. Die untersuchten Steroide (Hydrocortisonacetat, Digitoxin, Äthinylöstradiol) zeigen nur eine äußerst geringe Wechselwirkung mit der Kieselsäureoberfläche (siehe S.98). Bei Arzneistoffen mit anionischem Charakter, wie Benzoesäure bzw. Salicylsäure, bleiben die Sorptionswerte sowohl beim Aerosil als auch bei den modifizierten Derivaten unter der analytischen Erfassungsgrenze. Anionische Tenside, wie Natriumlaurylsulfat, werden allerdings vom methylierten und benzylierten Aerosil stark gebunden.

Von den kationischen Arzneistoffen gelangen in saurem Milieu an Aerosil und an Benzyl-aerosil nicht mizellbildende in geringem, die Alkylpyridiniumchloride in größerem Ausmaß zur Sorption. An das mit Methylgruppen belegte hydrophobe Aerosil werden ausschließlich grenzflächenaktive Arzneistoffe sorbiert. Die Bindung von Arzneistoffkationen an das sulfonierte Derivat ist wesentlich stärker ausgeprägt. Die Belegungswerte der Basen (Codein, Amitriptylin, Procain, Stada^R) liegen in ihrer Salzform im Bereich der mit Natronlauge ermittelten Austauschkapazität (Tab.2). Bei allen Sorbentien geht die Bindung der Alkylpyridiniumchloride weit über die Austauschkapazität (Tab.2). Bei allen Sorbentien geht die Bindung der Alkylpyridiniumchloride weit über die Austauschkapazität hinaus. Offensichtlich unterliegt die Sorption der Tenside anderen Gesetzmäßigkeiten (siehe S.44).

2.1.2 Sorptionsverlauf kationischer Arzneistoffe

2.1.2.1 Auswirkung verschiedener Sorbentien

Einen charakteristischen sigmoiden Verlauf zeigt die Sorption kationischer Mizellbildner, insbesondere des Dodecylpyridinium-

Tab. 5: Sättigungsorptionen von Arzneistoffen an modifizierten Kieselsäuren in wäßrigen Dispersionen

Austausch- kapazität ($\mu\text{val/g}$)	S o r b e n t i e n			
	Aerosil	Methyl- aerosil	Benzyl- aerosil	Benzyl- aerosil sulfoniert
	72	-	27	273,5
μmol Arzneistoff sorbiert pro g Sorbens (pH-Werte in Klammern)*)				
<u>Arzneistoffe:</u>				
<u>nicht ionogen</u>				
Chloramphenicol	**))	**))	**))	**))
Äthinylöstradiol	0,9			
Hydrocortisonacetat	0,4			
Digitoxin	1,5			
<u>anionisch</u>				
Benzoessäure	**))	**))	**))	**))
Salicylsäure	**))	**))	**))	**))
Natriumlaurylsulfat	**))	225	208	**))
<u>kationisch</u>				
Phenyläthylamin-HCl	**) (4,4)	**))	**) (5,3)	154 (2,7)
Tyramin-HCl	**) (3,9)	**))	**) (4,5)	198 (")
Procain-HCl	80(")	**))	40(4,8)	220 (")
Stadacain ^R ***)	30(")	**))	50(4,5)	264 (")
Codein-HCl	30(3,5)	**))	- (3,3)	245 (")
Amitriptylin-HCl	30(")	80	65 (")	280 (")
Alkylpyridinium-HCl				
Decyl-	100(")			ca.350 (")
Dodecyl-	195(")	200(4,8)	400(4,2)	580 (")
Tetradecyl-	190(")	220(")	380(")	620 (")
Hexadecyl-	230(")	230(")	450(")	620 (")
*) gemessen nach Gleichgewichtseinstellung				
**) Sorption unterhalb der analytischen Erfassungsgrenze				
***) 2-Diäthylaminoäthyl-p-butoxybenzoat als Hydrochlorid				

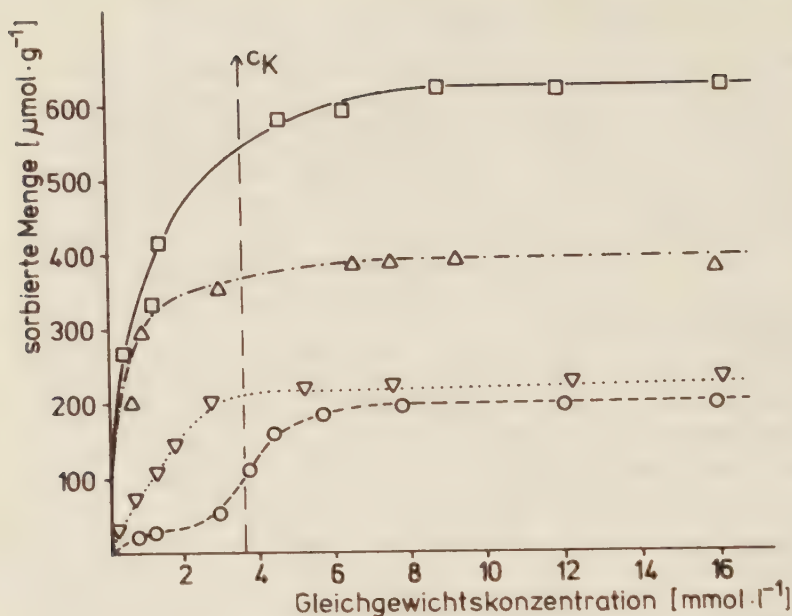


Abb. 10: Sorptionsverhalten von Tetradecylpyridiniumchlorid an kolloidale Kieselsäuren (1%) in wäßrigem Milieu

- | | | |
|---------------|----------------------------|----------|
| ○ — — — — ○ | Aerosil | (pH 3,5) |
| ▽ ····· ···▽ | Methylaerosil | (pH 4,8) |
| △ - - - - - △ | Benzylaerosil | (pH 4,2) |
| □ ————— □ | sulfoniertes Benzylaerosil | (pH 2,7) |

chlorid (Abb.10 und 11). Dieser Verlauf wird vom Aggregationsvermögen der Tenside bestimmt (siehe S.44). Durch die Einführung der Benzylgruppen erhöht sich die Sorption im Sättigungsbereich gegenüber Aerosil um das Zweifache, durch die Einführung der Benzylsulfonsäuregruppen sogar um das Dreifache. Die von Aerosil und Methylaerosil von 1 g Sorbens gebundenen Mengen unterscheiden sich nicht signifikant. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die spezifische Oberfläche des Methylaerosil nur ein Drittel des Oberflächenwertes von Aerosil beträgt. Betrachtet man deshalb die von 1 m^2 Oberfläche sorbierte Menge an Invertseife, so zeigt sich, daß durch die Methylie-

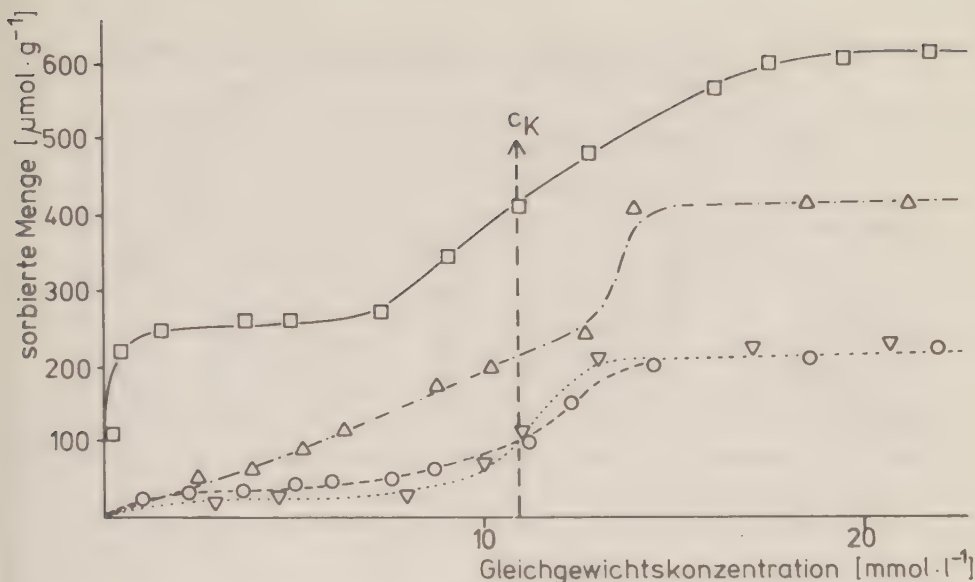


Abb. 11: Sorptionsverhalten von Dodecylpyridiniumchlorid an kolloidale Kieselsäuren in wäbrigem Milieu (1%)

- | | | |
|---------------|----------------------------|----------|
| ○ — — — — ○ | Aerosil | (pH 3,5) |
| ▽ ····· ···▽ | Methylaerosil | (pH 4,7) |
| △ - - - - - △ | Benzylaerosil | (pH 4,2) |
| □ ————— □ | sulfoniertes Benzylaerosil | (pH 2,7) |

nung der Oberfläche das Sorptionsvermögen, wie durch die Einführung von Benzolsulfonsäure, um das Dreifache gesteigert wird (Tab. 4).

Während bei kationischen Tensiden Wechselwirkungen sowohl mit hydrophilen als auch mit hydrophoben Oberflächen zu beobachten sind, werden anionische Tenside, wie Natriumlaurylsulfat, an hydrophile Sorbentien praktisch nicht gebunden. An Methylaerosil und Benzylaerosil dagegen werden diese in beträchtlichem Ausmaß sorbiert, wobei die Sättigungssorption nach Überschreiten der kritischen Mizellbildungskonzentration erreicht wird. Bezieht man auf die Sorbensoberfläche, wird wiederum das größere Sorptionsvermögen der methylierten Kieselsäureoberfläche deutlich (Abb. 12). (Benzylaerosil: $208 \mu\text{mol/g}$ bzw. $0,91 \mu\text{mol/m}^2$; Methylaerosil: $225 \mu\text{mol/g}$ bzw. $2,84 \mu\text{mol/m}^2$)

Tab. 4: Sättigungssorptionen von Alkylpyridiniumchloriden an kolloidalen Kieselsäuren

Kieselsäure	G e b u n d e n					
	$\mu\text{mol/g}$			$\mu\text{mol/m}^2$		
	C_{12}	C_{14}	C_{16}	C_{12}	C_{14}	C_{16}
Aerosil	195	190	230	0,84	0,82	1
Methylaerosil	200	220	230	2,53	2,78	2,91
Benzylaerosil	400	380	450	1,86	1,76	2,09
Benzylaerosil sulfoniert	580	620	620	2,69	2,88	2,88

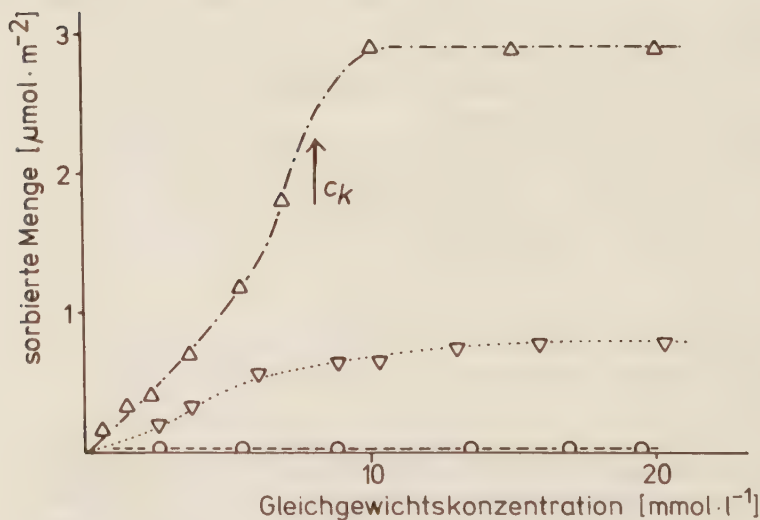


Abb. 12: Sorptionsverhalten von Natriumlaurylsulfat an kolloidale Kieselsäuren in wäßrigem Milieu (1%)

- $\bigcirc$ - - - - $\bigcirc$ Aerosil bzw. sulfoniertes Benzylaerosil
 ∇ ······ ∇ Benzylaerosil
 Δ - - - - Δ Methylaerosil
 $C_k = 8,3 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$

2.1.2.2 Einfluß verschiedener Milieubedingungen

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Reaktionspartner, die Zusammensetzung der Sorptions-schichten und das Ausmaß der Bindung werden besonders im Falle der kationischen Tenside in entscheidender Weise durch die Milieubedingungen, wie Wasserstoffionenkonzentration oder Elektrolytkonzentration bestimmt. Eine rationelle Arzneiformung hat die Einflußgrößen auf die Qualität eines Arzneimittels - Aussehen, Stabilität, Verfügbarkeit und zeitlicher Verlauf der Wirkstoff-Freigabe - zu berücksichtigen. Bei der großen Zahl von Komponenten, aus welchen sich moderne Arzneipräparate zusammensetzen, sowie den unterschiedlichen Bedingungen bei Lagerung und Applikation, sind daher auch die Milieubedingungen, welche sich auf den Ladungszustand der Festkörperteilchen und auf die Grenzflächenreaktionen auswirken, von besonderer Bedeutung.

Wasserstoffionenkonzentration:

Die Sorption kationischer Arzneistoffe am Aerosil ist wesentlich von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig (Abb. 13 und Abb.14). Die Einführung der stark sauer reagierenden Benzylsulfonsäuregruppen hat zur Folge, daß die Sorption kationischer Arzneistoffe von der Wasserstoffionenkonzentration weniger abhängig ist. Im Falle von Codein*) (Abb.13) bindet Aerosil bei pH 7 etwa das Siebenfache (200 $\mu\text{mol/g}$) der bei pH 3 sorbierten Menge (30 $\mu\text{mol/g}$); dagegen findet beim sulfonierten Benzylaerosil unter den gleichen Bedingungen nur eine geringe Sorptionserhöhung statt (240 bzw. 320 $\mu\text{mol/g}$). Auch im Falle der Alkylpyridiniumchloride trifft Ähnliches zu (Abb.14). Bei Aerosil steigen die Kurven schon im sauren Bereich mit zunehmendem pH-Wert stark an, während am sulfonierten Benzylaerosil die Sorptionswerte erst bei neutraler Reaktion langsam zunehmen, um schließlich bei pH 9 einen Endwert

*) Bei Codeinhydrochlorid wird die Sorption nur bis pH 7 verfolgt, da der Sorptionsvorgang schon im leicht alkalischen Bereich durch gleichzeitig freie Base unübersichtlich wird.

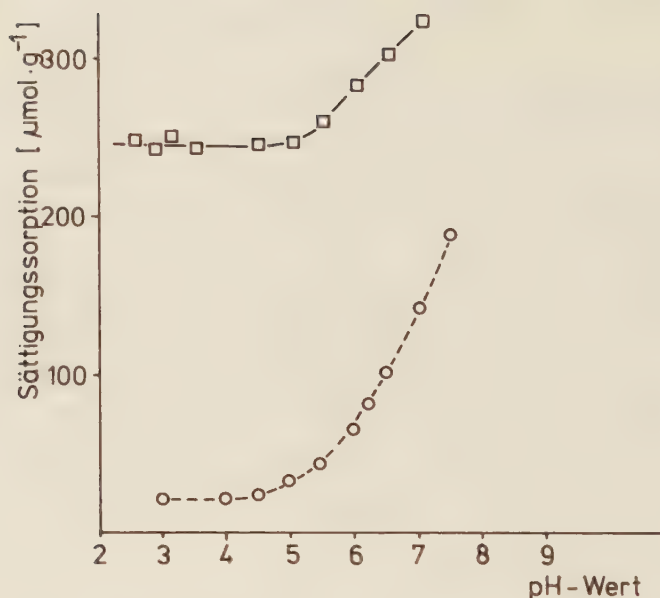


Abb. 13: Sättigungssorptionen von Codeinhydrochlorid an kolloidale Kieselsäuren in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration

○ - - - - ○ Aerosil
□ ——— □ sulfoniertes Benzylaersil

zu erreichen. Dieser beträgt etwa das Eineinhalbfache der ursprünglich gebundenen Menge. Am Beispiel von Isothermen des Dodecylpyridiniumchlorid wird die Unempfindlichkeit des Sorptionsvermögens beim sulfonierten Präparat im sauren pH-Bereich deutlich (Abb. 15). Eine Steigerung ist erst bei pH 7 zu beobachten. Im Vergleich zur Pufferung mit Natronlauge erfährt die Sorption durch Sörensen-Phosphatpuffer eine weitere Zunahme.

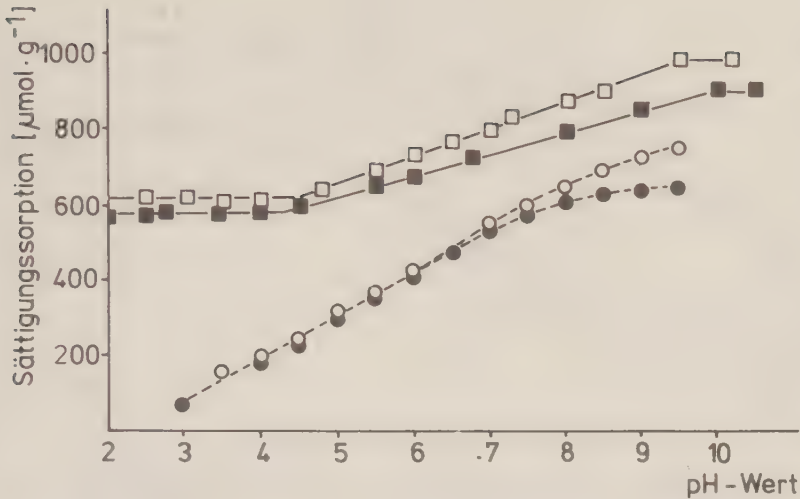


Abb. 14: Sättigungssorptionen von Alkylpyridiniumchloriden an kolloidale Kieselsäuren in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration

Aerosil	sulfoniertes Benzylaerosil	
○ --- ○	□ — □	Tetradecylpyridiniumchlorid
● --- ●	■ — ■	Dodecylpyridiniumchlorid

Elektrolyte:

Das Sorptionsverhalten von Arzneistoffen an kolloidalen Kieselsäuren wird neben der Wasserstoffionenkonzentration in entscheidender Weise auch durch Elektrolyte beeinflusst (130, 139, 173). Dabei bewirken Art und Konzentration der zugesetzten Elektrolyte nicht nur charakteristische Veränderungen im Kurvenverlauf der Isothermen, sondern sie bestimmen auch die im Sättigungsgleichgewicht gebundenen Arzneistoffmengen. Das Sorptionsgleichgewicht verschiedener Arzneistofftypen an kolloidalen Kieselsäuren wird durch Neutralelektrolyte (Natriumchlorid, Natriumnitrat) in differenzierter Weise beeinflusst. Dabei stehen Sorptionsablauf und Veränderungen der Wasserstruktur durch diese Salze in engem Zusammenhang.

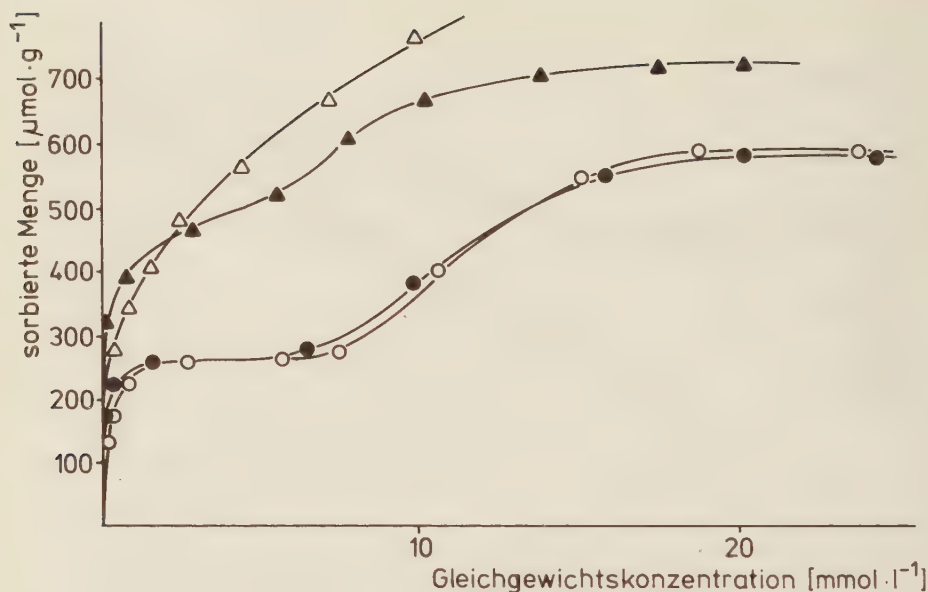


Abb. 15: Sorptionsverhalten von Dodecylpyridiniumchlorid am sulfonierten Benzylaerosil (1%) bei verschiedener Wasserstoffionenkonzentration

- — ○ pH = 2,7
- — ● pH = 4,4 mit NaOH eingestellt
- ▲ — ▲ pH = 7,5 "
- △ — △ pH = 7,3 mit Phosphatpuffer eingestellt *)

Ein Zusatz von Natriumchlorid bewirkt weder beim Codeinhydrochlorid noch beim schwach aggregierenden Amitriptylinhydrochlorid eine Veränderung der maximal sorbierten Menge (Abb.16). Dies trifft sowohl auf Aerosil als auch für das sulfoniertes Benzylaerosil als Sorbens zu. Arzneistoffe mit stark ausgeprägtem Aggregationsvermögen, wie Alkylpyridiniumchloride, reagieren dagegen empfindlicher auf zugesetzte Salze. Natriumchlorid verändert den Sorptionsablauf sowohl beim Aerosil als auch beim sulfonierten Benzylaerosil durch Verringerung der kritischen Mizellbildungskonzentration der Tenside.

*) 1 g KH_2PO_4 , 22,45 g Na_2HPO_4

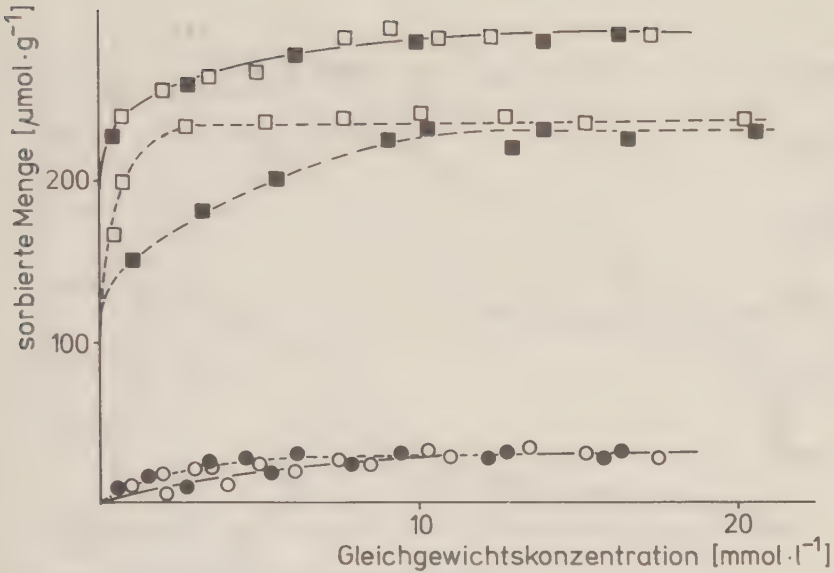


Abb. 16: Sorptionsverhalten kationischer Arzneistoffe an kolloidale Kieselsäuren (1%) in Anwesenheit von Natriumchlorid (0,01 n)

Aerosil	sulfoniertes Benzyl Aerosil	
○ --- ○	□ --- □	Codeinhydrochlorid
● --- ●	■ --- ■	Codeinhydrochlorid + 0,01 n NaCl
○ — ○	□ — □	Amitriptylinhydrochlorid
● — ●	■ — ■	Amitriptylinhydrochlorid + 0,01 n NaCl

Beim Dodecylpyridiniumchlorid wird dies besonders deutlich. Die ursprünglich vorhandene Stufenisotherme bei der Sorption am sulfonierten Benzyl Aerosil verschwindet (Abb. 17). Diese Befunde werden bestätigt durch das Sorptionsverhalten von Tetradecylpyridiniumchlorid (Abb. 18).

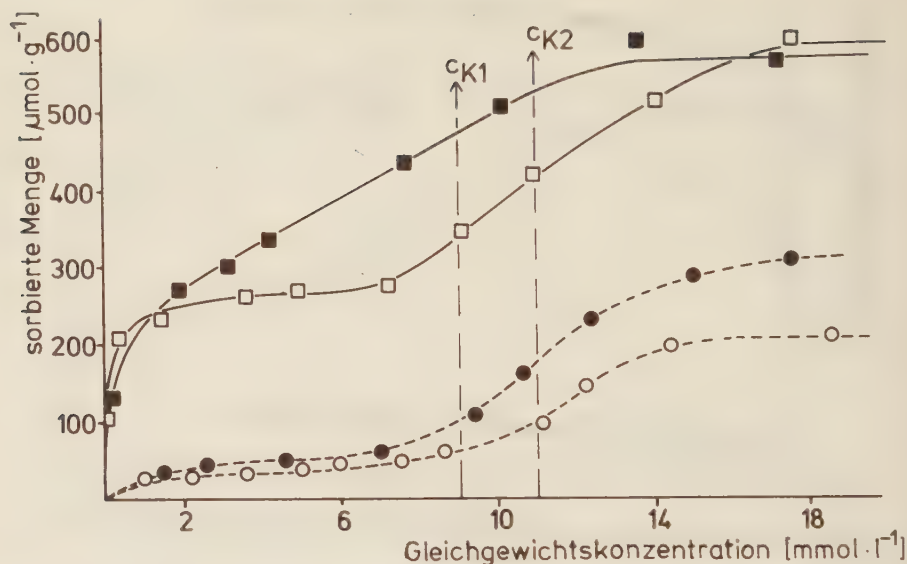


Abb. 17: Sorptionsverhalten von Dodecylpyridiniumchlorid an kolloidale Kieselsäuren (1%) in Anwesenheit von Natriumchlorid (0,01 n)

Aerosil		sulfoniertes Benzylaerosil		
○ - - - ○	□ — — □	● - - - ●	■ — — ■	
				ohne Salzzusatz ($C_{k_2} = 11 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$)
				mit 0,01 n NaCl ($C_{k_1} = 9 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$)

Bezüglich des Elektrolyteinflusses auf die bei Sättigung sorbierten Tensidmengen bestehen zwischen den beiden Sorbentien Aerosil und sulfoniertem Benzylaerosil deutliche Unterschiede. Am Aerosil bewirkt ein Elektrolytzusatz eine Vergrößerung der sorbierten Menge, während beim sulfonierten Benzylaerosil die gebundenen Mengen praktisch gleich bleiben. Die Sättigungs-sorptionen steigen im Falle der Mizellbildner in Abhängigkeit von der Natriumchloridkonzentration linear an (Abb. 19).

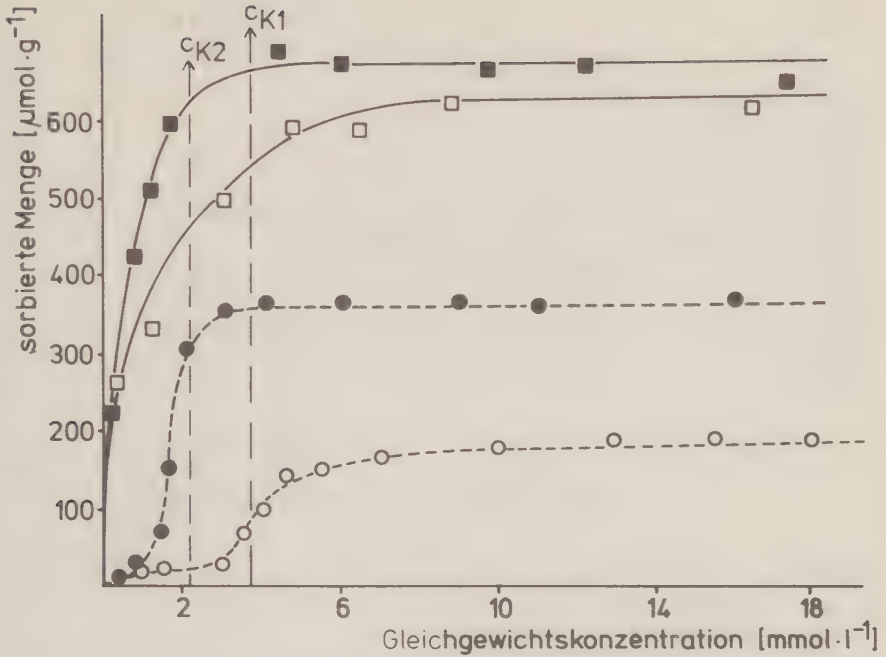


Abb. 18: Sorptionsverhalten von Tetradecylpyridiniumchlorid an kolloidale Kieselsäuren (1%) in Anwesenheit von Natriumchlorid (0,01 n)

Aerosil	sulfoniertes Benzylaerosil	
○ - - - ○	□ - - - □	ohne Salzzusatz ($C_{K1} = 3,7 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$)
● - - - ●	■ - - - ■	mit 0,01 n NaCl ($C_{K2} = 2,2 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$)

Bei Codeinhydrochlorid ist dabei selbst bei einem Zusatz von 0,3 mol Natriumchlorid keine Steigerung der Sorption zu erreichen.

Die Bindung der Tenside an die verschiedenen Kieselsäuren ist unterschiedlich ausgeprägt (Abb. 20). Während die Sorption am Aerosil sehr stark mit der Natriumchloridkonzentration ansteigt, bleibt die Sorptionssteigerung am Methylaerosil und

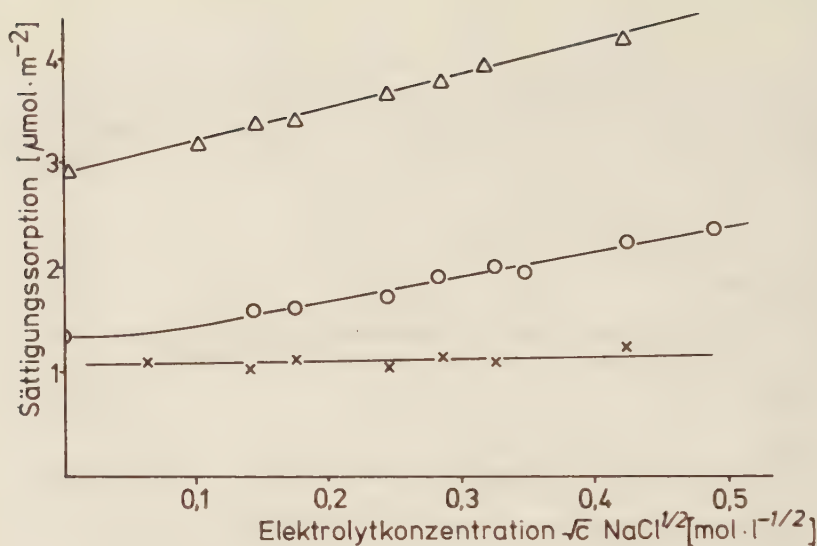


Abb. 19: Sättigungssorptionen kationischer Arzneistoffe am sulfonierten Benzylaerosil in Abhängigkeit von der Natriumchloridkonzentration

- | | |
|---------------------|----------------------------|
| Δ — Δ | Hexadecylpyridiniumchlorid |
| $\times$ — $\times$ | Codeinhydrochlorid |
| $\circ$ — $\circ$ | Amitriptylinhydrochlorid |

am sulfonierten Benzylaerosil geringer. Allerdings reagieren die Alkylpyridiniumchloride mit zunehmender Kettenlänge stärker auf zugesetzte Elektrolyte. Einen Überblick vermittelt Tab.5 (s.S.40). Die Einführung von Benzylsulfonsäuregruppen an die Kieselsäureoberfläche vermindert den Einfluß von Elektrolyten auf den Sorptionsvorgang. Das gilt nicht nur für Natriumchlorid (Abb. 20) sondern auch für Natriumnitrat (Abb. 21 S.41) Allerdings haben auf die Sorption der Alkylpyridiniumchloride an Aerosil und an sulfoniertes Benzylaerosil Nitrationen einen stärkeren Einfluß als Chloridionen (Tab. 5). Sie erhöhen die Sorption auf das Achtfache bzw. beim sulfonierten Produkt auf das Doppelte, während die gleiche Chloridkonzentration nur eine Erhöhung um das Vierfache bzw. um ein Drittel

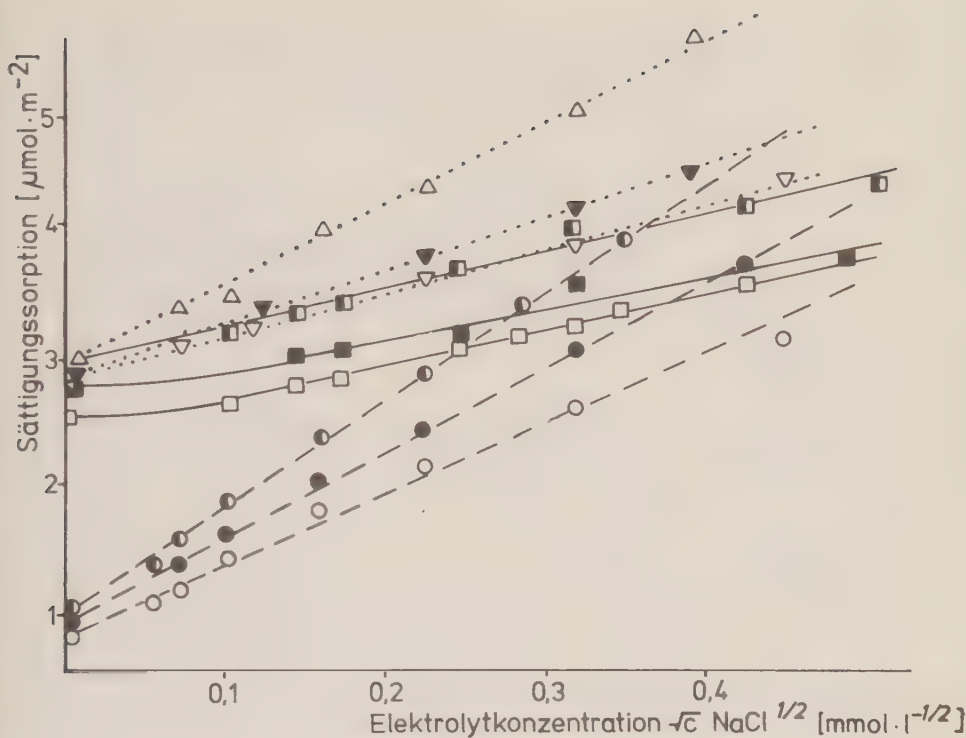


Abb. 20: Sättigungssorptionen von Alkylpyridiniumchloriden an kolloidalen Kieselsäuren in Abhängigkeit von der Natriumchloridkonzentration

Aerosil	Methylaerosil	sulfoniertes Benzylaerosil	Alkylpyridiniumchloride
○ --- ○	▽ ····· ▽	□ ——— □	Dodecyl-
● --- ●	▼ ····· ▼	■ ——— ■	Tetradecyl-
◐ --- ◑	△ ····· △	▣ ——— ▣	Hexadecyl-

Tab. 5: Sättigungssorptionen kationischer Arzneistoffe an modifizierte Kieselsäuren in Abhängigkeit von der Elektrolytkonzentration ($\mu\text{mol}/\text{m}^2$)

	Aerosil			Benzylaerosil sulfoniert		
	ohne Salz	0,2 m NaCl	0,2 m NaNO_3	ohne Salz	0,2 m NaCl	0,2 m NaNO_3
Alkylpyridinium-chloride						
Dodecyl-	0,84	3,25		2,69	3,52	4,88
Tetradecyl-*)	0,82	3,58	6,62	2,88	3,67	5,72
Hexadecyl-	1,00	4,68		2,88	4,15	5,86
Amitriptylin HCl	0,13	0,13		1,3	2,2	2,88**)
Codein HCl	0,13	0,13		1,1	1,1	
*) Maximalsorption: am Aerosil = $7,79 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ am sulfonierten Benzylaerosil = $5,76 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ***) Elektrolytkonzentration: 0,1 m NaNO_3						

der ursprünglichen Menge bewirkt. *) Der starke Einfluß der Nitrationen auf das Sorptionsverhalten der Alkylpyridinium-chloride kommt auch im Isothermenverlauf zum Ausdruck (Abb. 38, S. 100 und Abb. 39, S. 101). Dagegen nimmt beim nicht aggregierenden Codein die Sättigungssorption mit steigender Natriumnitratkonzentration leicht ab.

*) Bei Methylaerosil wird durch die gleiche Chloridkonzentration die Sorption um das Eineinhalbfache erhöht.

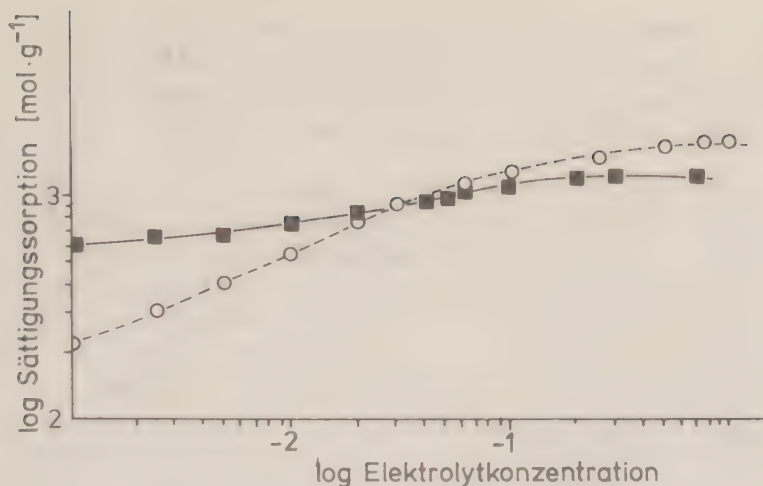


Abb. 21: Sättigungssorptionen von Tetradecylpyridiniumchlorid an kolloidale Kieselsäuren in Abhängigkeit von der Natriumnitratkonzentration

○.....○ Aerosil
■————■ sulfoniertes Benzyl aerosil

2.1.3 Diskussion zum Sorptionsverhalten von Arzneistoffen

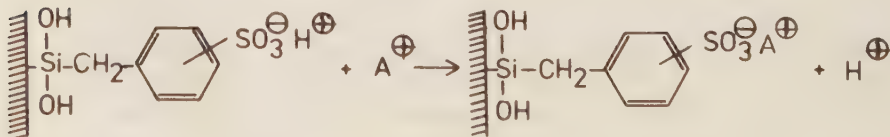
Die hydrophilen Oberflächen der kolloidalen Kieselsäuren zeichnen sich durch ein selektives Sorptionsvermögen gegenüber kationischen Arzneistoffen aus. Dieses differenzierte Sorptionsverhalten wird von den funktionellen Gruppen an den Oberflächen der verschiedenen Aerosil-Typen bestimmt. Der schwach saure Charakter des Aerosils, der durch die Silanolgruppen an der Oberfläche hervorgerufen wird, verleiht der kolloidalen Kieselsäure die Funktion eines Kationenaustauschers (S.20), dessen Austauschvermögen stark von der Wasserstoffionenkonzentration abhängt. Bei Verminderung der Wasserstoffionenkonzentration wird die Dissoziation der Protonen an den Silanolgruppen verstärkt. Im Zusammenhang damit erhöht sich der Ionenaustausch gegenüber Kationen. Die Sorption kationischer Arzneistoffe am Aerosil ist deshalb wesentlich

vom pH-Wert abhängig (Abb.13 S.32). Eine Veränderung der Struktur der Oberfläche, z.B. durch Einführung funktioneller Gruppen, hat damit auch eine entscheidende Veränderung der Eigenschaften und des Reaktionsverhaltens zur Folge.

Einführung hydrophober organischer Gruppen, wie Methyl- bzw. Benzylgruppen vermindert die Austauschfähigkeit der Oberfläche. Lediglich bei den Tensiden beobachtet man eine starke Bindung (s.S.27). Die Einführung der Benzylsulfonsäuregruppe an die Kieselsäureoberfläche führt zu Ionenaustauschern, die nicht nur bereits bei pH 7 die volle Austauschkapazität gegenüber organischen Kationen besitzen, sondern die sich in ihrem Austauschverhalten pH-unabhängiger erweisen. Das leichte Ansteigen der Austauschkapazität im alkalischen Bereich könnte mit einer in diesem Milieu beginnenden Dissoziation der Hydroxylgruppen am Benzylsulfonsäuredihydroxysilyl-Rest erklärt werden (s.S.6).

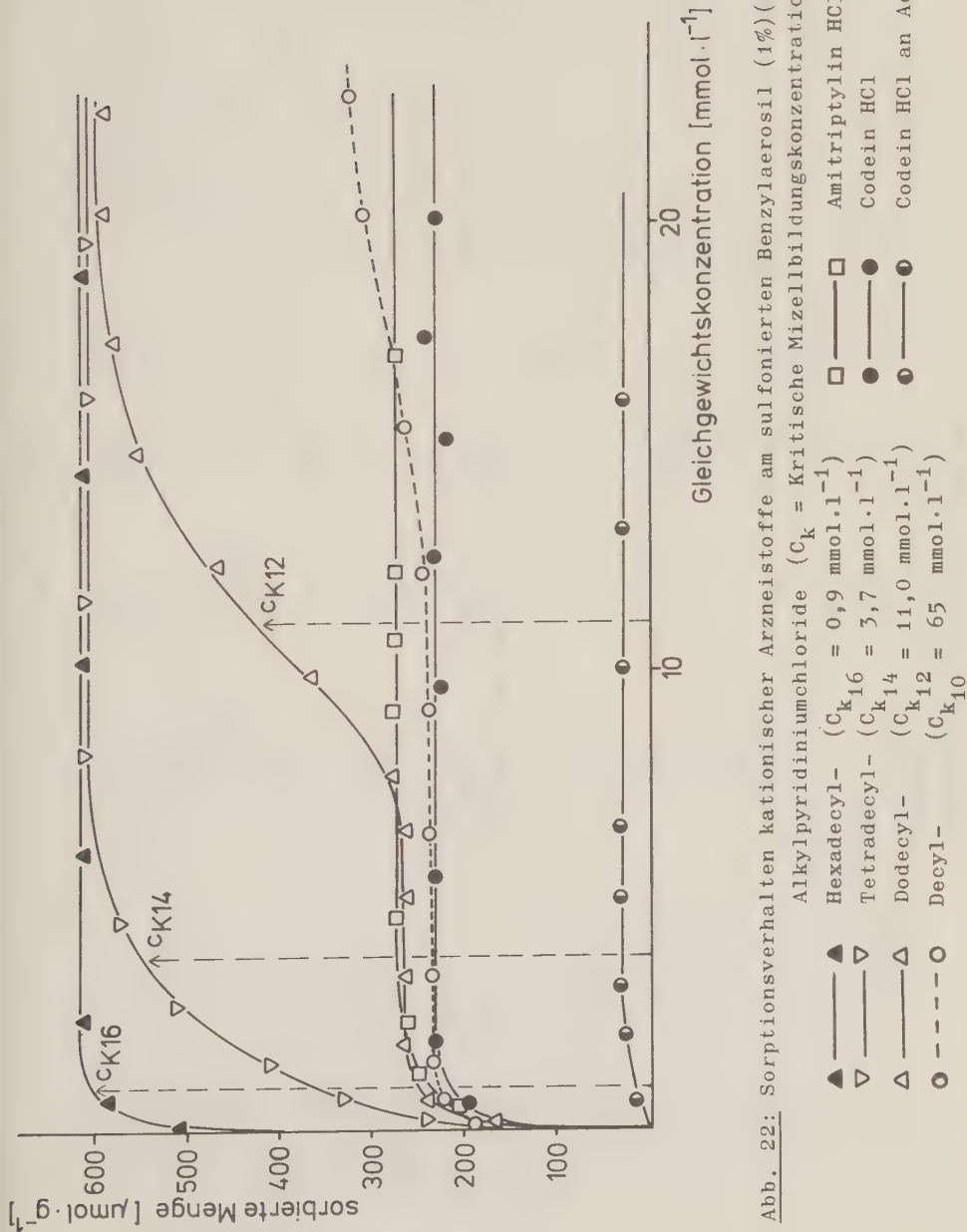
Die Sorption kationischer Arzneistoffe ist - neben der Oberflächenbeschaffenheit der Sorbentien - auch von ihrem Aggregationsverhalten abhängig. Nichtmizellbildner, wie Codeinhydrochlorid bzw. schwach aggregierende Substanzen, wie Amitriptylinhydrochlorid, werden an Aerosil in saurem Milieu nur geringfügig über eine Ionenaustauschreaktion gebunden (Abb.22).

Die wesentliche Erhöhung der Menge an ausgetauschten Arzneistoffkationen (Tab.3 S.27) bei gleichem pH-Wert ist auf die Einführung der Benzylsulfonsäuregruppe an die Oberfläche zurückzuführen. Dabei liegt folgende Reaktion zugrunde:

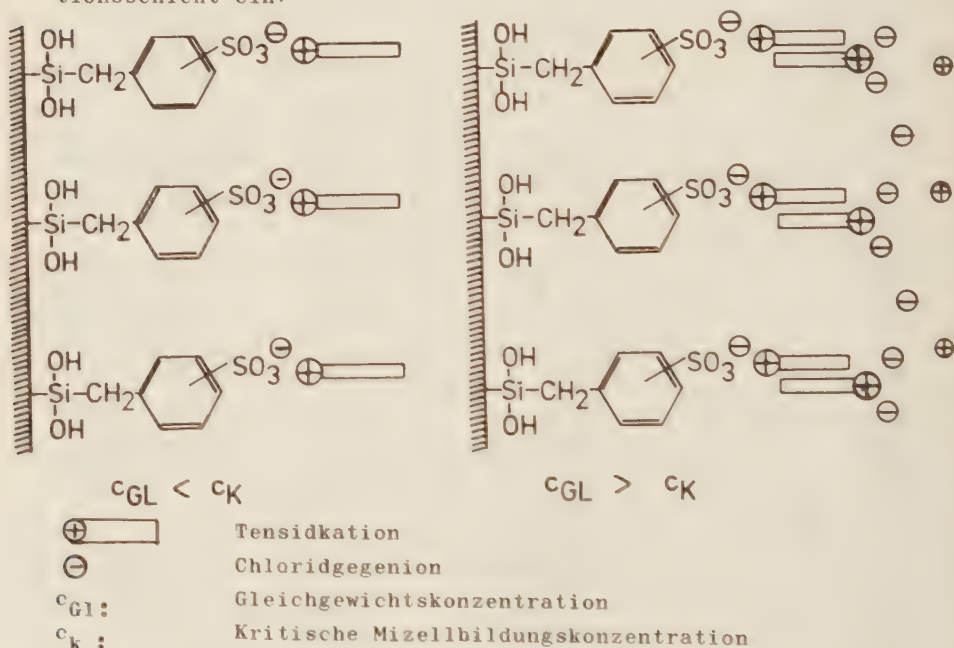


A^+ : Arzneistoffkation

Die Sorption von Codeinhydrochlorid und Amitriptylinhydrochlorid ist dabei ausschließlich auf Ionenaustausch zurückzuführen, da das zugehörige Chloridion vollständig in der Wasserphase verbleibt (Abb.23 S.45).



Die Mechanismen für die bereits am Aerosil (127) beobachtete, weit über die Ionenaustauschkapazität hinaus gehende Sorption von stark aggregierenden kationischen Arzneistoffen können mit sulfoniertem Benzylaerosil abgesichert werden. Unterhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration erfolgt die Anlagerung über eine reine Ionenaustauschreaktion. Diese primär über Ionenaustausch gebundenen Tensidkationen, die mit ihren polaren Gruppen zur Oberfläche, mit ihren Kohlenwasserstoffanteilen zur Wasserphase gerichtet sind, wirken als Sorptionszentren. Durch gegenseitige Wechselwirkung der unpolaren Ketten bauen sie über hydrophobe Kräfte, die zwischen den unpolaren Kohlenwasserstoffketten auftreten (123, 130, 145), weitere Tensidionen unter Mitnahme ihrer Gegenionen in die Sorptionsschicht ein:



Im Bereich der c_K des Tensids kommt es infolge Ionenpaarsorption zu dem raschen Anstieg der Sorption (Abb.22). Die Packungsdichte der Tenside in der Sorptionsschicht wird bestimmt von einem Gleichgewicht hydrophober Wechselwirkungen und

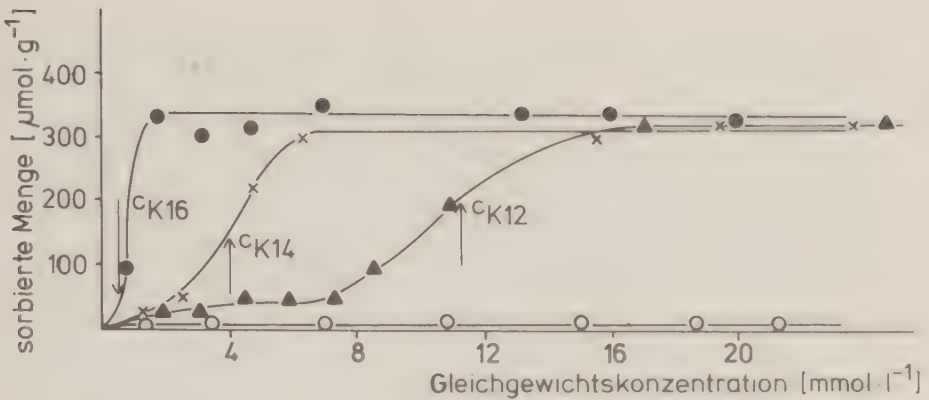


Abb. 23: Sorptionsverhalten der Chloridgegenionen bei der Bindung kationischer Arzneistoffe an sulfoniertes Benzyl-aerosil (1%) in wäßrigem Milieu

- ▲ ——— ▲ Dodecylpyridiniumchlorid
- × ——— × Tetradecylpyridiniumchlorid
- ——— ● Hexadecylpyridiniumchlorid
- ——— ○ { Codeinhydrochlorid
Amitriptylinhydrochlorid

elektrostatischer Kräfte. Einer dicht gepackten Sorptions-schicht wirken dabei jedoch die gegenseitigen Abstoßungskräfte der geladenen ionogenen Gruppen entgegen. Diese elektrostatischen Abstoßungskräfte stehen in enger Beziehung zur Gesamtelektrolytkonzentration und sind von den Gesetzmäßigkeiten der elektrischen Doppelschicht an der Grenzfläche der kolloidalen Kieselsäure abhängig. Eine solche Aggregation von Tensidmolekeln an der Grenzfläche ist energetisch günstiger als bei einer Mizellbildung in der Wasserphase (127,131). Dieses Bild vom Aufbau der Sorptionsschichten bestätigen auch Untersuchungen des Zetapotentials, das sich in Abhängigkeit von der Tensidsorption ändert (15,73,124,149). Ähnliche Sorptionsmechanismen sind auch an anderen in der Arzneiformung vielfach verwendeten Hilfsstoffen, wie z.B. Titandioxid diskutiert worden (136).

Die Bindung der Gegenionen der Tenside verläuft in ähnlicher Weise wie die der Kationen (Abb. 23). Im Bereich der c_k nimmt die Konzentration freier Chloridionen entsprechend der Konzentration der organischen Ionen ab. Die Chloridionen dürften bei den Sorptionschichten als diffuser Teil der elektrischen Doppelschicht zwischen Festkörperoberfläche und der Wasserphase verteilt sein (73,147) (s. Zeichnung S. 44). Dabei beträgt die Menge an sorbierten Chloridionen in der Sättigung etwa die Hälfte der sorbierten Tensidkationen (Tab. 6). Die Differenz der Sorption der Tensidkationen und -anionen entspricht annähernd der ermittelten Ionenaustauschkapazität von 273 $\mu\text{val/g}$.

Tab. 6: Sättigungssorptionen von Arzneistoffkationen und -anionen am sulfonierten Benzylaerosil (in $\mu\text{mol/g}$)

Arzneistoff	Kation	Anion
Amitriptylin-HCl	280	0
Codein-HCl	236	0
Alkylpyridiniumchloride		
Dodecyl-	580	340
Tetradecyl-	620	330
Hexadecyl-	620	330

Am hydrophoben Methylaerosil lagern sich die Tensidionen wahrscheinlich mit ihren unpolaren Ketten direkt an die methylierten Oberflächenbezirke an. Diese Bindung setzt beim Dodecylpyridiniumchlorid erst oberhalb, beim Tetradecylpyridiniumchlorid dagegen schon unterhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration ein, wie aus der Gestalt der Isothermen hervorgeht (Abb. 11 S. 29). Die ionogenen Gruppen sind dabei zur Wasserphase ausgerichtet und bewirken mit dieser Anordnung eine gute Benetzbarkeit des Methylaerosil nach der Belegung mit Tensidionen.

Die Sorption der beiden Tenside an Benzylaerosil (Abb.10, 11) - bei noch geringer Konzentration ($c_{G1} < c_k$) - weist darauf hin, daß auch hier der Ionenpaarsorption eine Ionenaustauschreaktion vorausgeht. Als austauschfähige Zentren wirken die an die Oberfläche eingeführten Benzylhydroxylsilylgruppen (siehe Zeichnung S. 5). Nach Tab. 2 (S.25) beträgt die Austauschkapazität bei pH 7 ca. 27 $\mu\text{val/g}$. Aus der Sättigungssorption berechnet sich der Platzbedarf der Tensidmoleküle in der Sorptionsschicht (Tab. 7). Diese Werte lassen bei Methylaerosil und bei sulfoniertem Benzylaerosil auf die Ausbildung von Monoschichten schließen, in denen die Tensidionen senkrecht zur Oberfläche und dicht gepackt angeordnet sind. Dabei werden in der Sättigungssorption beim sulfonierten Benzylaerosil 70%, beim normalen Aerosil dagegen nur 20% der Monoschichtkapazität in Anspruch genommen.*)

Tab. 7: Platzbedarf ($\text{\AA}^2$ pro Molekül) kationischer Arzneistoffe an modifizierten Kieselsäuren

Arzneistoff	Aerosil	Methyl- aerosil	Benzyl- aerosil	Benzyl- aerosil sulfon.
pH-Werte in Klammern**)				
Alkylpyridinium- chloride				
Dodecyl-	197 (3,5)	65 (4,8)	89 (4,2)	62(2,7)
Tetradecyl-	202 (")	60 (")	94 (")	58 (")
Hexadecyl-	166 (")	57 (")	79 (")	57 (")
Codein-HCl	533 (")	***)	***) (3,3)	151 (")
Amitriptylin-HCl	533 (")	***)	***) (")	127 (")
Phenyläthylamin-HCl	***) (4,4)	***)	***) (5,3)	231 (")
Tyramin-HCl	***) (3,9)	***)	***) (3,9)	180 (")
Stadacain-HCl	533 (")		259 (4,5)	135 (")
Procain-HCl	480 (")		960 (4,8)	162 (")
**) gemessen nach Gleichgewichtseinstellung				
***) Meßwert unter der analytischen Erfassungsgrenze				

*) Den Berechnungen ist dabei ein durchschnittlicher Platzbedarf eines Alkylpyridiniumions von $42 \text{\AA}^2$ in einer dicht gepackten Monoschicht zugrunde gelegt (13).

Aus dem Sorptionsmechanismus sind Schlußfolgerungen zu ziehen, in welchem Ausmaß sich Art der Arzneistoffe, Eigenschaften der Kieselsäureoberfläche und Einfluß von Elektrolyten auf Sorptions- und Desorptionsvorgänge auswirken.

Art der Arzneistoffe:

Für den Verlauf der Sorptionsisothermen und das Ausmaß der Sorption sind physikalisch-chemische Eigenschaften und Art der Arzneistoffe von Bedeutung. Bei Arzneistoffen, die zur Mizellbildung neigen, wird das Sorptionsverhalten besonders stark von zugesetzten Elektrolyten beeinflusst. Dies trifft bei kationischen Wirkstoffen im besonderen auf anorganische Anionen zu, da diese als Gegenionen bei der Mizellbildung von entscheidender Bedeutung sind (150,151).*) Bei den Tensiden spielt weiterhin die Größe des hydrophoben Restes eine Rolle. Mit wachsender Kettenlänge steigt die Sättigungssorption der Alkylpyridinium-homologen in Abhängigkeit von der Salzkonzentration steiler an. Langkettige Tenside reagieren also stärker auf den Elektrolytzusatz. Am sulfonierten Benzylaerosil ist der Unterschied allerdings nicht mehr allzu groß.

Eigenschaften der Kieselsäureoberfläche:

Mizellbildende Arzneistoffe werden an die modifizierten Kieselsäuren wesentlich stärker sorbiert als an Aerosil (Tab.4, S.20). Die Modifizierung der Oberflächen hat allerdings zur Folge, daß das Sorptionsgeschehen - im Vergleich zu Aerosil - weniger auf Elektrolytzusatz reagiert. Die Sättigungssorptionskurven zeigen in Abhängigkeit von der Elektrolytkonzentration (Abb.22, S.39) bei Methylaerosil und besonders beim sulfonierten Benzylaerosil einen geringeren Zuwachs. An hydrophoben Oberflächen werden die Tenside unabhängig von ihrem Ladungssinn gebunden (Abb.17). Aerosil und sulfoniertes Benzylaerosil dagegen stoßen auf Grund der negativen Oberfläche gleichnamig geladene Tensidteilchen ab. Eine Einführung von Methyl- bzw. Benzylgruppen verleiht den Oberflächen hydrophoben Charakter, so daß nun Anion- und Kation-Tenside gleichermaßen gebunden werden (Abb.17).

*) Metallkationen zeigen dagegen keinen differenzierten Einfluß auf die Sorption der Invertseifen (139).

Einfluß von Elektrolyten:

Elektrolyte greifen in differenzierter Weise über das kolloid-chemische Verhalten der kationischen Tenside in den Sorptionsvorgang ein. Bei den Invertseifen fördern die Nitrationen die Sorption am hydrophilen Aerosil und an den modifizierten Kieselsäuren mehr als Chloridionen. Die unterschiedliche Sorptionssteigerung durch Chlorid und Nitrat läßt sich mit den ausgeprägten Wirkungen dieser Ionen auf die Wasserstruktur erklären (146). Die strukturbrechenden Nitrationen sind offenbar besser in der Lage, sich mit ihren Zonen beweglichen Wassers der Grenzfläche mit den relativ starken Hydrathüllen um die sorbierten Tenside zu nähern (84). Dies hat unmittelbar Konsequenzen für den Aufbau der elektrischen Doppelschicht (147) an der Kieselsäureoberfläche. Die Nitrationen werden wahrscheinlich in größerem Ausmaß an die Tensidionen in der Sternschicht der elektrischen Doppelschicht gebunden als dies für Chloridionen zutrifft (139 a). Dies bewirkt einen verstärkten Ladungsausgleich an der Grenzfläche, der die gegenseitige Abstoßung der Tensidkationen vermindert und damit die Voraussetzung für den weiteren Einbau von Tensidkationen über hydrophobe Wechselwirkung schafft.

Die Freigabe der Wirkstoffe aus den Sorbaten erfolgt unabhängig von der Natur der Arzneistoffe und unabhängig von der Art der grenzflächenständigen funktionellen Gruppen des anorganischen Trägers sehr rasch. Der zeitliche Verlauf der Arzneistoffliberation zeigt dabei keine signifikanten Unterschiede. So ist bereits bei allen Sorbentien nach 10 bzw. 30 Sekunden die Hälfte des Arzneistoffes an die Desorptionsflüssigkeit abgegeben. Die endgültige Gleichgewichtseinstellung ist schon nach 15 Minuten erreicht (Abb. 24). Für die Verfügbarkeit der Arzneistoffe sind sicherlich die Desorptionsgleichgewichte, welche von Sorbens, Sorptiv und Milieubedingungen bestimmt werden, von Bedeutung.

Tab. 8: Sorption und Desorption von Tetradecylpyridinium-chloriden an kolloidalen Kieselsäuren (wäßriges Milieu)

Arzneistoffmenge	Aerosil	Benzyl-aerosil	Benzylaerosil sulfoniert
sorbiert: $\mu\text{mol}/200 \text{ mg Sorbat}$	48,5	69	80
sorbiert: $\text{mg}/200 \text{ mg Sorbat}$	17,3	24,7	28,6
frei im Gleichgewicht: $\mu\text{mol}/200 \text{ ml}$	48	64	55
freigesetzte Mengen in %	100	92	68

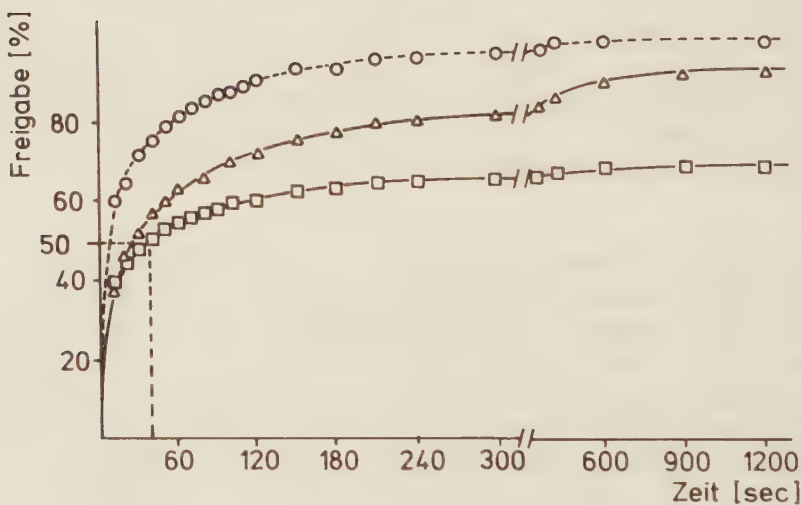


Abb. 24: Desorption von Tetradecylpyridiniumchlorid aus Sorbaten modifizierter Kieselsäuren in Abhängigkeit von der Zeit

- - - - ○ Aerosil
- △ ——— △ Benzylaerosil
- ——— □ sulfoniertes Benzylaerosil

2.2 Organische Dispersionsmittel

Zusätzliche Informationen über die Grenzflächenreaktionen an Kieselsäuren liefern Untersuchungen in organischen Dispersionsmitteln. Die Untersuchungsergebnisse sind von Interesse, da die kolloidalen Kieselsäuren auch zur Herstellung von Arzneiformen lipophilen Charakters (Suppositorien, Salben (51,62 63,128) verwendet werden und Reaktionen zwischen diesen Substanzen die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Stoffgemische entscheidend beeinflussen. Darüber hinaus ermöglichen die gewonnenen Erkenntnisse vor allem Sorbate herzustellen, welche sich in verschiedenartiger Weise auf die Arzneistoffliberation auswirken. Dabei kann die Steuerung nicht nur im Sinne einer Verzögerung (137), sondern auch im Sinne einer Beschleunigung des Lösevorganges schwer löslicher Arzneistoffe gelenkt werden. Dies geht aus Untersuchungen über das Lösungsverhalten von Griseofulvin und Benzocain nach Sorption an poröse kolloidale Kieselsäuren hervor (14). An einigen Beispielen (Äthinylöstradiol, Hydrocortisonacetat, Digitoxin)*) kann nachgewiesen werden, daß auch die nicht poröse kolloidale Kieselsäure Aerosil die Lösungsgeschwindigkeit niedrig dosierter und schwer löslicher Arzneistoffe positiv beeinflusst (Abb. 25). Die in einem Sorptionsschritt aus unpolarem Milieu hergestellten Sorbate**) der genannten Arzneistoffe und Aerosil geben nach Kontakt mit Wasser innerhalb weniger Minuten so große Mengen an Wirkstoff an die Wasserphase ab, daß, wie beim Beispiel Äthinylöstradiol (Abb. 25), eine übersättigte Lösung (fast 2 mg%) entsteht. Das Lösungsgleichgewicht des Arzneistoffes ist viel geringer (1,1 mg %) und wird erst nach mehrtägigem Schütteln erreicht. Die mit Aerosil 200 hergestellten Sorbate stellen eine interessante Alternative zu anderen Methoden dar (102,115) und übertreffen hinsichtlich des Löseverhaltens bei weitem jene Arzneistoffsorbate, bei welchen eine hohe Dosierung des Wirkstoffes und damit andere Gewichtsverhältnisse zwischen Wirk- und Hilfsstoff vorliegen (110).

*) Aus gesättigten wäßrigen Lösungen werden solche Arzneistoffe in nur sehr geringem Ausmaß sorbiert (Tab.24 S.99).

**) Das Sorptionsvermögen von Aerosil und sulfoniertem Benzyl-aerosil gegenüber Äthinylöstradiol ist gleich (Abb.42 S.104)

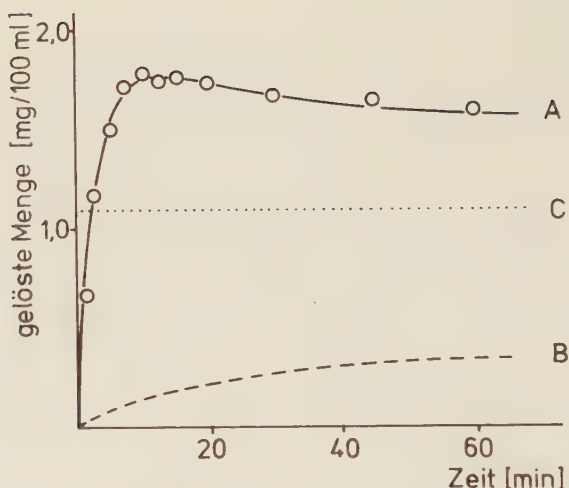


Abb. 25: Lösungsgeschwindigkeit von Äthinylöstradiol aus Kieselsäuresorbaten

A: Sorbat des Aerosil (entspricht 5,2 mg Wirkstoff)

B: Äthinylöstradiol, Reinsubstanz (5,2 mg)

C: Sättigungskonzentration des Äthinylöstradiol in Wasser (20°C)

2.2.1 Sorptionsverhalten an modifizierten Kieselsäuren

In Tab. 9 sind die Sättigungssorptionen verschiedener Arzneistoffe an kolloidalen Kieselsäuren in organischen Dispersionsmitteln einander gegenübergestellt. Daraus ist ersichtlich, daß die Sorptionswerte - neben der Oberflächenstruktur der Sorbentien und der Struktur des Sorptivs - auch von der Polarität der Lösungsmittel abhängig sind. Aus unpolaren Lösungsmitteln werden auch in Wasser praktisch unlösliche Substanzen (Steroide und Benzocain) und anionische Arzneistoffe gebunden (Tab. 9). Bei den genannten Substanzgruppen ist das Sorptionsvermögen von Aerosil und dem sulfonierten Benzyl-aerosil sehr ähnlich. Benzylaerosil hat dagegen ein deutlich geringeres, Methylaerosil kein Reaktionsvermögen. Hierbei

ist zu vermerken, daß die Wechselwirkung nur in Tetrachlorkohlenstoff erfolgt, nicht aber im polareren Chloroform. Die Derivate (Benzoessäuremethylester, Salicylsäurephenylester, Acetylsalicylsäure) werden weder in Tetrachlorkohlenstoff noch in Chloroform gebunden.*)

Kationische Arzneistoffe (Alkylpyridiniumchloride, Codein, Amitriptylinhydrochlorid) reagieren mit Kieselsäureoberflächen in organischen Lösungsmitteln in größerem Ausmaß als in Wasser (Tab.9 und Tab.3). Auch hierbei zeigt sich hinsichtlich des Sorptionsvermögens eine große Ähnlichkeit zwischen Aerosil und sulfoniertem Benzyl-aerosil. Ebenso hat Benzyl-aerosil ein geringeres, Methyl-aerosil praktisch kein Reaktionsvermögen. Die Bindung aus Chloroform ist geringer als aus Tetrachlorkohlenstoff.**)

2.2.2 Berechnung der Sorptionsenergien

Über den Sorptionsverlauf der Arzneistoffe an die Kieselsäureoberflächen geben Sorptionsisothermen Aufschluß. Für diese Untersuchungen werden ausgewählte Arzneistoffmodelle, nämlich Codein, Benzocain und Benzoessäure herangezogen. Die quantitativen Unterschiede im Sorptionsverhalten der drei Modelle sind durch den mehr oder weniger steilen Isothermenanstieg am Aerosil dargestellt (Abb. 26). Benzoessäure wird von der Kieselsäureoberfläche in viel geringerem Ausmaß gebunden als Codein und Benzocain, welches - bei flacherem Isothermenanstieg - im Sättigungsbereich praktisch den gleichen Wert wie Codein erreicht (530 bzw. 540 $\mu\text{mol/g}$) (Tab. 9).

*) Bei diesen Substanzen sind jeweils reaktionsfähige Gruppen blockiert (37): Methylierung im Falle der Benzoessäure, intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung bei den Salicylsäurederivaten.

**) In einem anderen polaren Dispersionsmittel, wie Äthanol, konnte praktisch keine Sorption der gewählten Arzneistoffmodelle an die modifizierten Kieselsäuren nachgewiesen werden. Dies deckt sich mit Befunden bei Tensiden unter ähnlichen Voraussetzungen (131,133).

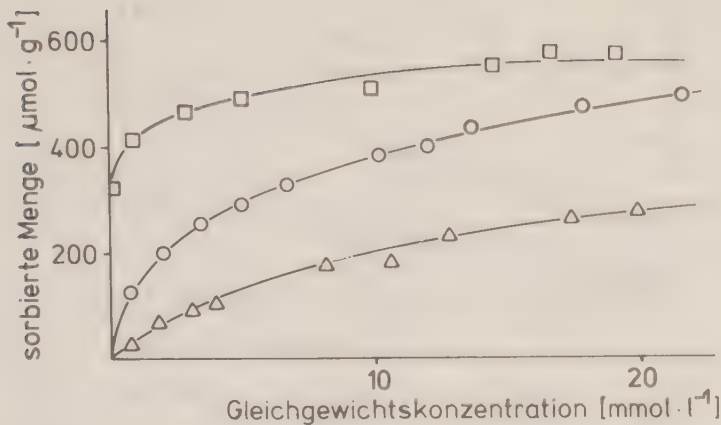


Abb. 26: Sorptionsverhalten von Benzoesäure, Benzocain und Codein an Aerosil in Tetrachlorkohlenstoff

- Δ — Δ Benzoessäure
 $\circ$ — $\circ$ Benzocain
 $\square$ — $\square$ Codein

Aus den LANGMUIR-Isothermen lassen sich energetische Verhältnisse und Platzbedarf für die drei Sorptive abschätzen. *) (Abb. 27)

*) Bei Gültigkeit der LANGMUIR-Beziehung ist eine Berechnung der freien Enthalpie der Adsorption unter folgenden Voraussetzungen möglich (38,74):

- Die Sorption ist reversibel
- Die sorbierten Moleküle zeigen keine gegenseitige Wechselwirkung.
- Die an der Oberfläche des Sorbens vorhandenen Sorptionsstellen sind alle gleichwertig.

Diese Voraussetzungen werden streng nur bei der Sorption von Gasen an Festkörpern erfüllt. Bei Sorptionsvorgängen an der Grenzfläche flüssig/fest ist wegen der Konkurrenz zwischen Lösungsmittel und gelöstem Stoff um die Sorptionsstellen die Berechnung der Sorptionsenergie problematisch (50).



Abb. 27: Sorptionsverhalten von Benzoessäure, Benzocain und Codein an Aerosil in der Auftragung nach LANGMUIR

- ——— ○ Benzoessäure
 △ ——— △ Benzocain
 □ ——— □ Codein

Die Berechnung der freien Adsorptionsenthalpie geht aus von der Beziehung für die freie Enthalpie bei gegebener Temperatur

$$\Delta G = -RT \ln \frac{c_s}{c} \quad (I)$$

und dem Sorptionskoeffizienten K (III) aus der LANGMUIR-Beziehung (II):

$$\Theta = \frac{c_s}{c_{sm}} = K \cdot c \cdot (1 - \Theta) \quad (II)$$

$$K = \frac{\Theta}{c \cdot (1 - \Theta)} \quad (III)$$

R = Gaskonstante ($8,345 \frac{J}{mol \cdot grad}$)

T = Temperatur ($^{\circ}K$)

c = Konzentration des Arzneistoffes in der überstehenden Lösung (mmol/l)

c_s = Konzentration des Arzneistoffes im sorbierten Zustand (mmol/g)

c_{sm} = Konzentration des Arzneistoffes in einer gesättigten Sorptionsschicht (mmol/g)

K = Langmuirkonstante ($\frac{1}{mmol}$); graphisch aus den LANGMUIR-Isothermen ermittelt (s.S.102)

Θ = Belegungsgrad

Zur Verknüpfung von Oberflächenkonzentration c_s und Lösungskonzentration c in Gleichung I wird von einer Dicke der Sorptionsschicht $\mathcal{T}$ von 5 Å ausgegangen (13). Das Verhältnis zwischen der Oberflächenkonzentration c_s bei einem bestimmten Sorptionsgleichgewicht c und der Konzentration des Arzneistoffes in der gesättigten Sorptionsschicht c_{sm} , der Bedeckungsgrad Θ (II) kann auch durch den Platzbedarf der Moleküle beim Gleichgewicht c (A)* bzw. durch den Platzbedarf eines Moleküls in der gesättigten Sorptionsschicht (A_o)* ausgedrückt werden. Dann folgt für Θ Gleichung IV:

$$\Theta = \frac{c_s}{c_{sm}} = \frac{A_o}{A} \quad (IV)$$

und für c_s Gleichung V:

$$c_s = \frac{1}{(A - A_o)} \quad (V)$$

Nach Einsetzen von III, IV und V in I folgt für die freie Enthalpie Gleichung VI:

$$\Delta G = -RT \ln \frac{K}{A_o \mathcal{T}} \quad (VI)$$

Nach Umrechnung auf molare Größen - unter Berücksichtigung der gewählten Dimensionen - folgt für die freie Enthalpie der Sorption bei 293°K Gleichung VII:

$$\Delta G = -5,422 \log \frac{10^6 \cdot K}{3,01 \cdot A_o} \frac{\text{kJ}}{\text{mol}} \quad (VII)$$

Aus den an Aerosil und am sulfonierten Benzylaerosil sorbierten Mengen an Codein, Benzocain und Benzoesäure ergeben sich die Werte für Platzbedarf und freie Enthalpie (Tab. 10).

Aus der Gegenüberstellung von Sorptionswerten und Werten für Platzbedarf (Tab. 10) ist zu entnehmen, daß sowohl Codein als auch Benzocain im Sättigungsgleichgewicht Sorptionsschichten an der Kieselsäuroberfläche aufbauen, in der die Arzneistoffmoleküle bei einem durchschnittlichen Platzbedarf von 70 Å dicht gepackt sind. Bei Benzoesäure läßt der Platzbedarf von

*) Dimension: $\frac{A}{\text{Molekül}}$

Tab.10: Sorptionswerte, Platzbedarf und freie Enthalpie von Arzneistoffen an kolloidalen Kieselsäuren

Arzneistoff	Aerosil				Benzylacrosil sulfoniert			
	sorbiert		Platz- bedarf $\text{\AA}^2$	freie Enthalpie kJ/mol	sorbiert		Platz- bedarf $\text{\AA}^2$	freie Enthalpie kJ/mol
	$\mu\text{mol/g}$	$\mu\text{mol/m}^2$			$\mu\text{mol/g}$	$\mu\text{mol/m}^2$		
Codein	540	2,33	68,5	- 23,9	550	2,55	64,9	- 19,7
Benzocain	530	2,3	72,4	- 16,8	450	2,09	79,3	- 20,6
Benzoessäure	320	1,4	120	- 13,9	240	1,02	162	- 16,0

120 Å² auf eine weniger dichte Anordnung der Moleküle an der Grenzfläche schließen. Bei Vergleich von Aerosil und sulfoniertem Benzylaerosil liegen in Bezug auf Platzbedarf ähnliche Verhältnisse vor.

Die freie Enthalpie der Grenzflächenreaktionen bei Benzocain mit -16,8 kJ/mol deuten auf starke van der Waal- bzw. auf Wasserstoffbrückenbindungen hin. Bei Codein liegt der aus der LANGMUIR-Beziehung abgeleitete Wert der freien Enthalpie mit -23,9 kJ/mol noch höher. *) Eine geringere Bindungsenergie weist Benzoessäure auf, wie bereits aus dem flachen Isothermenanstieg hervorgeht (Abb. 26). Gegenüber dem sulfonierten Benzylaerosil scheinen allerdings hinsichtlich der Bindungsenergien praktisch keine Unterschiede zu bestehen.

Weiteren Aufschluß über Natur und Ausmaß der Wechselwirkungen zwischen der Oberfläche von Aerosil und den genannten Arzneistoffmodellen ergeben sich aus IR-spektroskopischen Untersuchungen.

2.2.3 IR-spektroskopische Untersuchungen

Veränderungen in den Spektren der Arzneistoffsorbate im Vergleich zu den Spektren der Ausgangssubstanzen - jeweils in Tetrachlorkohlenstoff - erlauben Rückschlüsse auf die an den Wechselwirkungen beteiligten funktionellen Gruppen, sowohl des Sorbens Kieselsäure als auch der sorbierten Arzneistoffmoleküle (66).

*) Hierbei ist zu berücksichtigen, daß im steilen Anstieg der Isotherme, d.h. bei niedrigen Restkonzentrationen, eine Abweichung von der LANGMUIR-Geraden festzustellen ist, die auf stärkere Bindung in diesem Konzentrationsbereich schließen läßt.

2.2.3.1 Codein

In Abb. 28 sind die Spektren des Adsorbens Kieselsäure*) sowie von Codeinbase in Tetrachlorkohlenstoff dem Spektrum des im Adsorptionsgleichgewicht vorhandenen Sorbates gegenübergestellt. Eine Zuordnung der Absorptionsbanden geht aus Tab. 11 hervor. Unter den gewählten Bedingungen (Sorptionsgleichgewicht im Sorbat) sind von den im Ansatz insgesamt vorhandenen 200 μmol Codein 194 μmol an 0,5 g Kieselsäure gebunden und 6 μmol in der Dispersionsflüssigkeit Tetrachlorkohlenstoff (10 ml) gelöst.

Im Sorbatspektrum fällt gegenüber den Spektren der Ausgangssubstanzen eine breite Bande mit Maximum bei 3350 cm^{-1} auf, die auf Wasserstoffbrückenbindungen schließen läßt. Dagegen sind die Banden der freien Silanolgruppe an der Kieselsäureoberfläche bei 3700 cm^{-1} und jene der Hydroxylgruppe am Codein bei 3580 cm^{-1} im Spektrum des Sorbates nur noch schwach ausgeprägt.**). Die Intensität der Banden bei 3040 cm^{-1} und 3010 cm^{-1} verringern sich (CH-Schwingungen an aromatischen sowie ungesättigten Kohlenstoffen). Zwischen 3000 cm^{-1} und 2000 cm^{-1} (symmetrische und asymmetrische CH-Valenzschwingungen an CH_2 - und CH_3 -Gruppen) sind ebenfalls deutliche Veränderungen des Sorbatspektrums gegenüber dem Spektrum des reinen Sorptivs festzustellen. Während sich die Intensitäten der beiden scharfen Banden bei 2940 cm^{-1} und 2920 cm^{-1} , die für CH_2 - bzw. CH_3 -Gruppen typisch sind, vermindern, tritt im Sorbat bei 2960 cm^{-1} eine Absorptionsbande hervor, die im Spektrum des gelösten Arzneistoffes nur als schwache Schulter angedeutet ist und asymmetrischen Valenzschwingungen an CH_3 -Gruppen zugeordnet wird (175). Die Bande bei 2850 cm^{-1} verliert durch den Adsorp-

*) Aerosil 6 Stunden bei 500°C getempert

**) Die schwache Absorptionsbande bei 3700 cm^{-1} im Sorbatspektrum ist auf die im vorliegenden Adsorptionsgleichgewicht vorhandenen freien Silanolgruppen an der Kieselsäureoberfläche zurückzuführen. Die Bande bei 3580 cm^{-1} verschwindet völlig, wenn das Sorbatspektrum mit dem Spektrum des im Sorptionsgleichgewicht freien Arzneistoffes kompensiert wird (Abb. 29). Durch diese Kompensierung kann auch die Wasserstoffbrückenbindung nachgewiesen werden, die als breite Absorptionskurve erscheint.

Tab. 11: IR-Absorptionsbanden von Codein, Kieselsäure und Codein-Kieselsäuresorbaten in Tetrachlorkohlenstoff

Wellenzahl (cm^{-1})	Zuordnung	Literatur
3700	ν (OH) freie Silanolgruppen der Kieselsäure	(178)
3580	ν (OH) Codein	(42,175)
3350	Maximum der Wasserstoffbrückenbande	(6,66)
3040 3010	ν (C-H) aromatisch bzw. olefin	(175)
2960 2940 2915	ν (CH_3) und (CH_2)	(42,175, 179)
2850	ν (C-H) von O-CH_3	(42,175)
2800	ν (C-H) von N-CH_3	(42,120, 175)
1640	ν (C=C)	(175)
1458 1443 1385 1376 1345	δ (C-H) δ (OH)	(42,72 175 179)

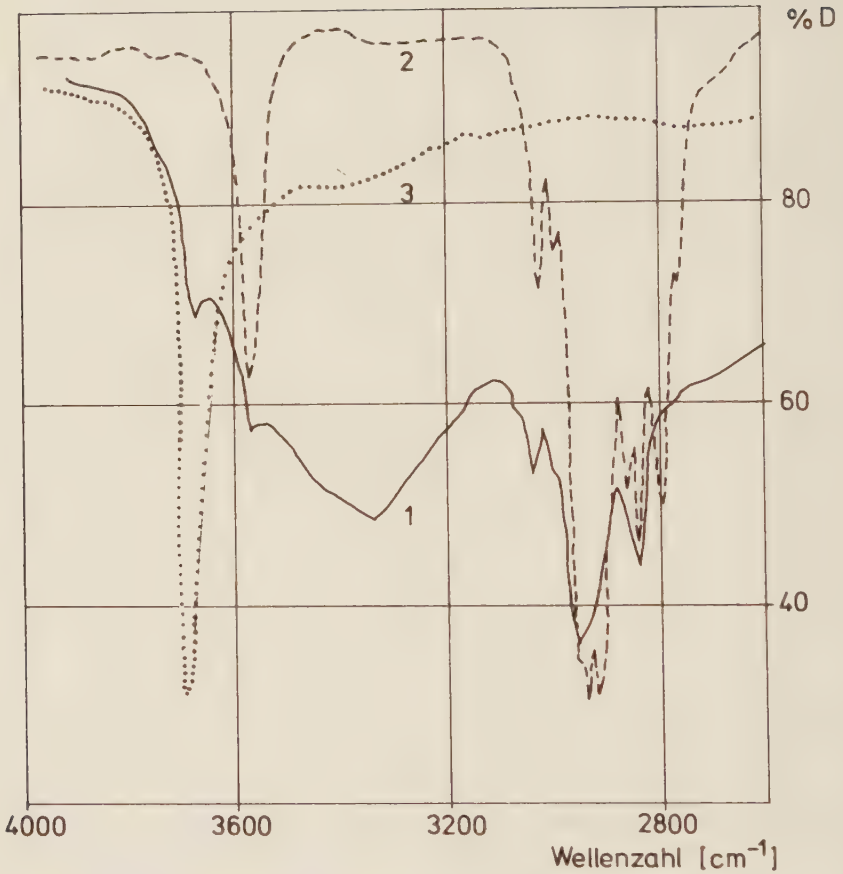


Abb. 28: IR-Spektrum vom Sorbat des Codein an Aerosil in Tetrachlorkohlenstoff

— Sorbat (1)
- - - Codein (2)
..... Aerosil (3) *)

*) Aerosil 6 Stunden bei 500°C getempert

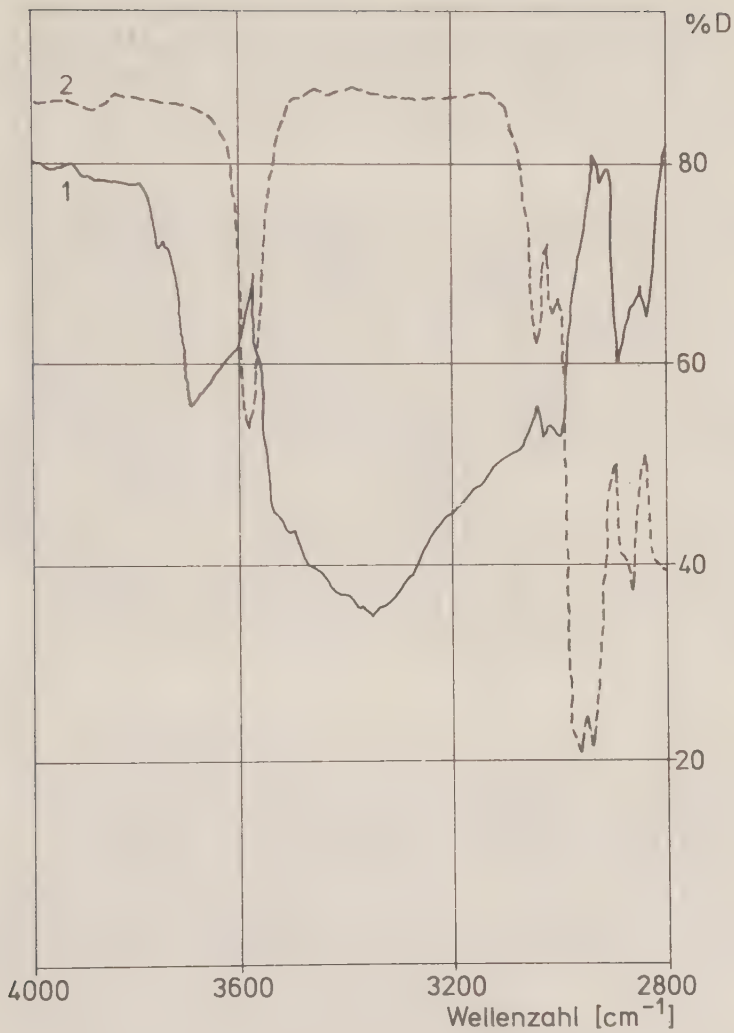


Abb. 29: Kompensationsspektrum von Codein an Aerosil in
Tetrachlorkohlenstoff

- Sorbat, kompensiert gegen Codein (1)
----- Codein (2)

tionsvorgang an die Oberfläche kaum an Intensität; dagegen nimmt die Lichtabsorption bei 2800 cm^{-1} nach Bindung des Codeins an die Kieselsäure stark ab. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um CH-Schwingungen der N-CH_3 -Gruppe am Codein (175,179).

Im Wellenlängenbereich 1650 cm^{-1} bis 1500 cm^{-1} (Abb. 30) findet sich nur eine deutlich ausgeprägte Absorptionsbande bei 1640 cm^{-1} , die im Sorbatspektrum geringfügig an Intensität verliert und von C-C-Schwingungen ungesättigter Gruppen verursacht wird.*) Zwischen 1500 und 1300 cm^{-1} finden sich die Absorptionen der Deformationsschwingungen von C-H- und O-H-Gruppen (175,179). Eine einwandfreie Identifizierung der Banden ist hierbei erschwert, da sich die Zuordnungsbereiche zum Teil überschneiden. Hinzu kommt, daß die merklich einsetzende Eigenabsorption der Kieselsäure bei Wellenlängen $< 1500\text{ cm}^{-1}$ die Banden des Arzneistoffes in zunehmendem Ausmaß überlagern. Man kann jedoch erkennen, daß durch die Wechselwirkung des Arzneistoffes mit der Kieselsäureoberfläche die Banden von 1385 cm^{-1} bis 1375 cm^{-1} stärker als jene bei 1450 cm^{-1} bzw. 1445 cm^{-1} geschwächt werden.

Für die Bindung des Codeins an die Kieselsäureoberfläche sind vor allem Wasserstoffbrücken verantwortlich zu machen, wie die starke Wasserstoffbrückenbande des Sorbatspektrums mit Maximum bei 3350 cm^{-1} zeigt. Dabei stehen am Codein zwei funktionelle Gruppen - die OH-Gruppe am Cyclohexen-Ring und der tertiäre Stickstoff des Piperidinringes - zur Wasserstoffbrückenbildung zur Verfügung. Das Verschwinden der Absorptionsbande bei 3580 cm^{-1} nach Adsorption des Codeins deutet daraufhin, daß die Hydroxylgruppe "aktiv" als Protonendonator zur Wasserstoffbrückenbindung beiträgt (81), wobei als Akzeptoren an der Kieselsäureoberfläche Sauerstoffe der Silanolgruppen sowie "gespannte" Siloxanbrücken (20,29), die durch das Tempern entstehen, in Frage kommen. Die drastische Abnahme der

*) Die für den aromatischen Ring im Codein typischen Banden (42) können in Tetrachlorkohlenstoffdispersionen nicht beobachtet werden, da hier das Dispersionsmittel eine starke Eigenabsorption aufweist, die selbst nach Kompensierung mit dem Lösungsmittel in der Vergleichsküvette des Photometers diese Lichtabsorption nicht hervortreten läßt.

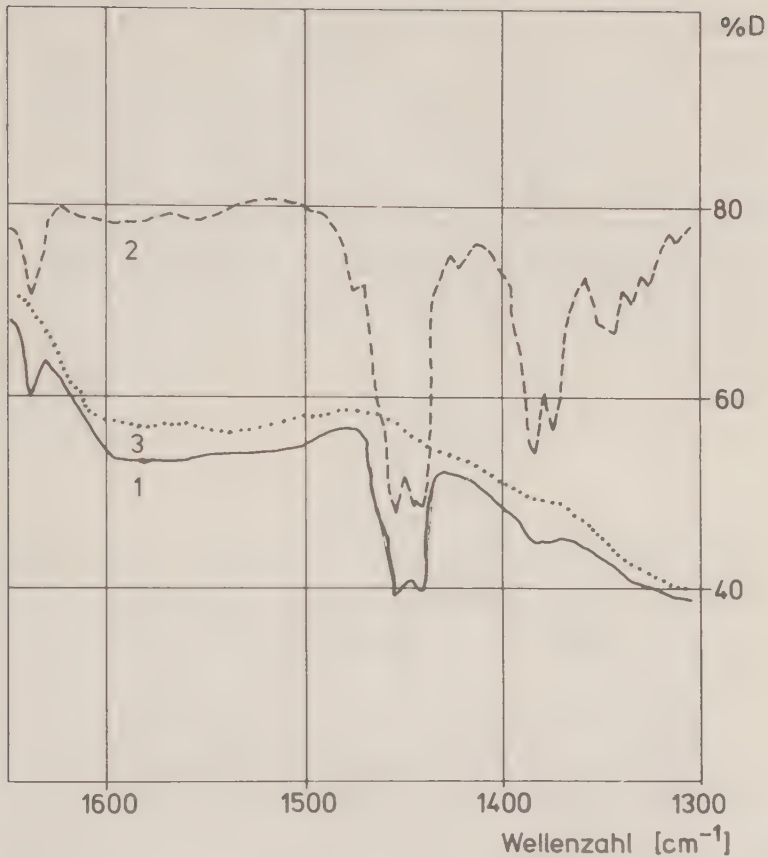


Abb. 30: IR-Spektrum vom Sorbat des Codein an Aerosil
in Tetrachlorkohlenstoff

..... Aerosil (3)
----- Codein (2)
———— Sorbat (1)

Lichtabsorption freier Silanolgruppen bei 3700 cm^{-1} nach Wechselwirkung mit Codein zeigt andererseits, daß auch die Silanolgruppen aktiv, d.h. als Protonendonatoren Wasserstoffbrücken bilden. Als Partner für die Bindung dient vermutlich der Stickstoff im Piperidinring des Codeins. Ein Codeinmolekül kann nach diesen Befunden über zwei Wasserstoffbrücken mit der Oberfläche (Abb. 31) der Kieselsäuren reagieren. Hierzu ist eine Anordnung der Arzneistoffmoleküle an der Grenzfläche Voraussetzung, wie sie auf Grund röntgenographischer Schichtabstandsmessungen auch bei quellfähigen Schichtsilikaten diskutiert wird (138).

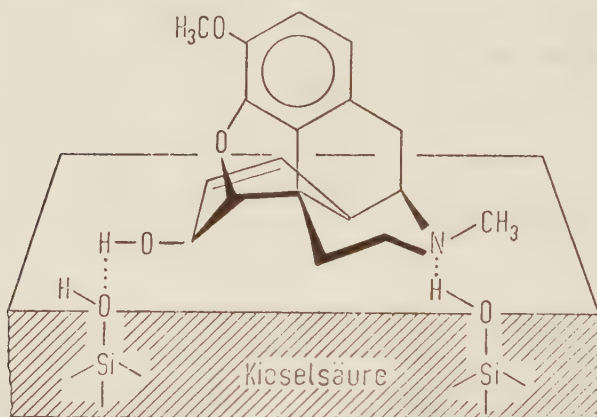


Abb. 31: Modellvorstellung zur Anlagerung von Codein an die Kieselsäureoberfläche

Eine Bindung über zwei Wasserstoffbrücken ist vor allem bei niedrigen Belegungsgraden, d.h. im Steilanstieg der Sorptionsisotherme (Abb. 27), anzunehmen und erklärt die Abweichung von der LANGMUIR-Beziehung bei niederen Gleichgewichtskonzentrationen.

Die Veränderungen der Spektren im Bereich der CH-Valenz und Deformationsschwingungen unterstützen diese Annahme. So fällt auf, daß die Lichtabsorption von CH-Schwingungen jener

funktionellen Gruppen besonders stark an Intensität verlieren, welche bei der angenommenen Position des Codeins zur Kieselsäuroberfläche unmittelbar mit dem Sorbens in Kontakt stehen. Dies trifft insbesondere für die CH_3 -Gruppe am Piperidin-Stickstoff (2800 cm^{-1}), aber auch für CH_2 - und CH -Gruppen am Piperidin- und am Cyclohexenring zu (Abb. 28). Das Hervortreten der Bande bei 2960 cm^{-1} sowie die unveränderte Lichtabsorption bei 2850 cm^{-1} lassen andererseits vermuten, daß die für sie verantwortlichen funktionellen Gruppen nicht unmittelbar vom Sorptionsvorgang in ihrer Lichtabsorption beeinflusst werden. Hierfür kommt vor allem die Methylgruppe des Methyläthers am aromatischen Ring in Frage. Die Veränderungen im Bereich der O-H- und C-H-Deformationsschwingungen bestätigen diese Annahme.

2.2.3.2 Benzocain

Bei Benzocain ist die Betrachtung der Absorptionsspektren im Bereich der OH-Schwingungen und der NH-Schwingungen zwischen 4000 und 3000 cm^{-1} sowie der CH-Valenz-Schwingungen unterhalb 3000 cm^{-1} und der Carbonylbanden bei 1700 cm^{-1} bis 1600 cm^{-1} von Interesse (Abb. 32, Tab. 12).

Im Spektrum des Benzocain-Kieselsäuresorbates tritt gegenüber den Spektren der Ausgangssubstanzen eine breite Bande im Bereich der Wasserstoffbrücken auf. Auffällig ist hierbei ein deutlich ausgeprägtes Maximum bei 3370 cm^{-1} . Die durch NH-Schwingungen verursachten Absorptionsbanden bei 3500 cm^{-1} und 3410 cm^{-1} zeigen im Spektrum des Sorbates nur eine geringe Extinktion, welche auf die noch im Sorptionsgleichgewicht vorhandene freie Menge an Arzneistoff zurückzuführen ist. *) Nach Kompensation mit dem Spektrum des im Adsorptionsgleichgewicht vorhandenen freien Arzneistoffes ist diese Bande nicht mehr nachzuweisen (Abb. 33). Dagegen zeigt die Wasserstoffbrückenbande neben dem Maximum bei 3370 cm^{-1} noch ein zweites bei 3396 cm^{-1} , welches im nicht kompensierten Spektrum

*) $84\text{ }\mu\text{mol}$ adsorbiertem Benzocain an $0,5\text{ g}$ Kieselsäure stehen $16\text{ }\mu\text{mol}$ gelöstem Benzocain - in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff - gegenüber.

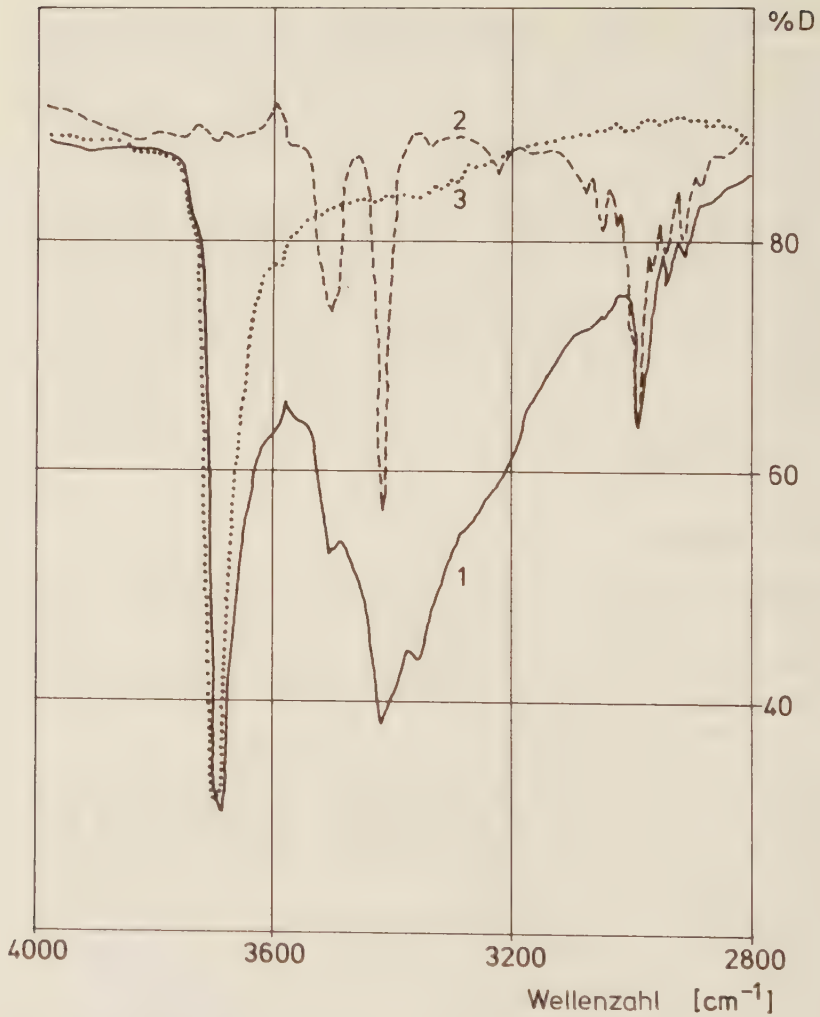


Abb. 32: IR-Spektrum vom Sorbat des Benzocain an Aerosil
in Tetrachlorkohlenstoff

- Sorbat (1)
- Benzocain (2)
- Aerosil (3) *)

*) Aerosil 6 Stunden bei 500°C getempert.

Tab. 12: IR-Absorptionsbanden von Benzocain, Kieselsäure und Benzocain-Kieselsäuresorbaten in Tetrachlorkohlenstoff

Wellenzahl (cm^{-1})	Zuordnung	Literatur
3700	$\nu(\text{OH})$ freie Silanolgruppen der getemperten Kieselsäure	(178)
3500 3410	$\nu(\text{NH})$ primäres Amin (gekoppelt)	(175)
3396 3370	$\nu(\text{NH})$ über Wasserstoffbrücken verknüpft	(175)
3050	$\nu(\text{CH})$ aromatisch	(175,179)
2990 2966 2942 2910	$\nu(\text{CH}_3)$ und (CH_2)	(175,179)
1736 1710	$\nu(\text{C}=\text{O})$ monomer, arom., Ester $\nu(\text{C}=\text{O})$ dimer, " "	(72,175 179)
1690 1680		
1628 1620	$\delta(\text{NH})$, z.T. Gerüstschwingungen des arom. Ringes überlagert	(175,179)

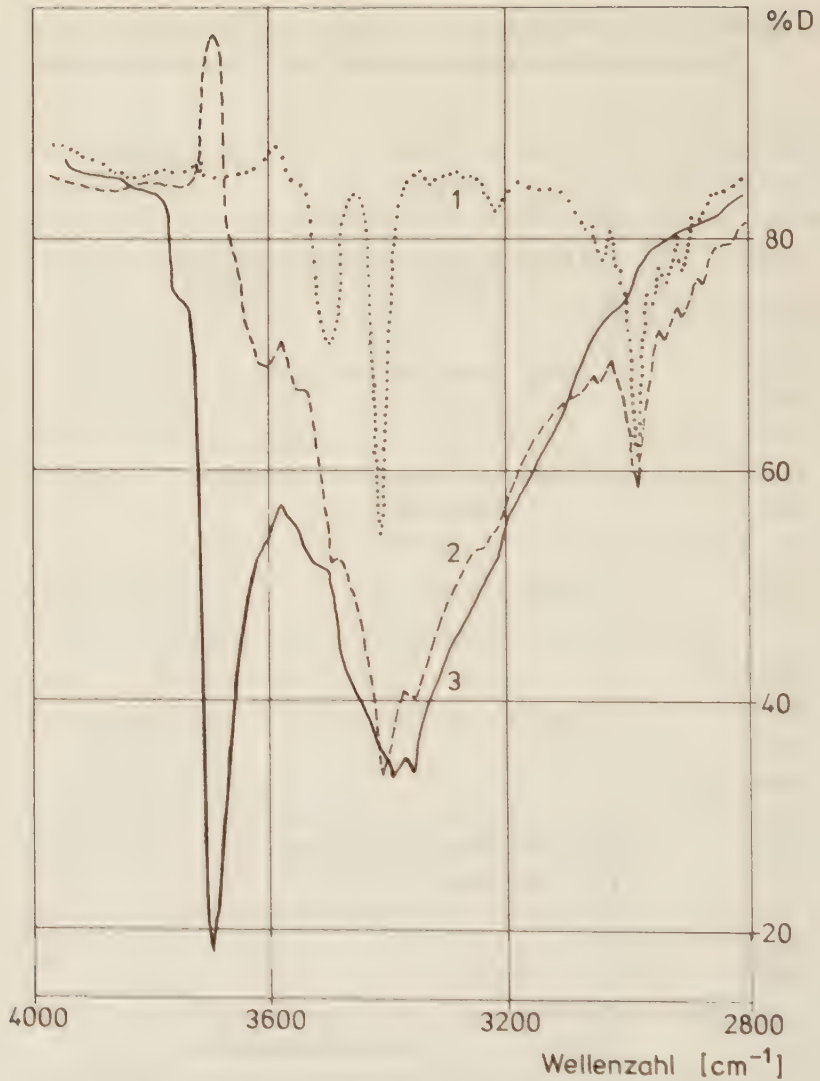


Abb. 53: Kompensationsspektren des Sorbates von Benzocain
an Aerosil in Tetrachlorkohlenstoff
..... Benzocain (1)
- - - - - Sorbat, kompensiert gegen Aerosil (2)
———— Sorbat, kompensiert gegen Benzocain (3)
(Arzneistoffkonz. höher als bei Spektren der Abb. 52)

des Sorbates, von der starken Absorption der konjugierten NH-Schwingung bei 3410 cm^{-1} überdeckt wird. Die Intensität der Silanolbande bei 3700 cm^{-1} wird durch die Bindung des Benzocains nicht verändert. Lage und Intensität der Absorptionsbanden von 3200 cm^{-1} bis 2800 cm^{-1} (CH_3 - und CH_2 -Valenzschwingungen) ändern sich durch die Wechselwirkung des Arzneistoffes mit der Kieselsäureoberfläche kaum. Die von Valenzschwingungen der Protonen am aromatischen Ring hervorgerufene Bande bei 3050 cm^{-1} ist im Spektrum des Sorbates - nach Kompensation mit dem Spektrum des freien Arzneistoffes - nicht mehr nachzuweisen (Abb. 33).

Bei 1710 cm^{-1} findet sich eine starke ausgeprägte Bande, die Carbonylschwingungen zuzuordnen ist und durch die Bindung des Arzneistoffes erheblich an Intensität verliert, wie das Kompensationsspektrum deutlich macht (Abb. 34). Auch die schwache Absorption bei 1736 cm^{-1} , welche wahrscheinlich von monomeren Carbonylgruppen stammt, tritt im Sorbatspektrum nicht mehr auf. Gegenüber dem Spektrum des gelösten Benzocains und der Kieselsäure finden sich im Sorbatspektrum zwei neue Banden bei 1690 cm^{-1} und 1680 cm^{-1} . Die von Gerüstschwingungen des aromatischen Ringes überlagerten NH-Deformationsschwingungen bei 1630 cm^{-1} (146) werden in ihrer Lichtabsorption durch die Bindung des Arzneistoffes deutlich geschwächt (Abb. 34).

Wie bei Codein dürfte die Bindung des Benzocains an die Grenzfläche der Kieselsäure vorwiegend über Wasserstoffbrücken erfolgen, wobei Silanolgruppen der Oberflächen als Akzeptoren dienen, während die NH-Gruppen - auf Grund ihrer größeren Azidität (119,138) als Donatoren fungieren. Das Auftreten zweier Maxima im Bereich der Wasserstoffbrücken ist dabei für die Wasserstoffbrückenbindung an NH-Gruppen charakteristisch (175). Die spektralen Veränderungen im Bereich der Carbonylschwingungen - Intensitätsverluste bzw. Auftauchen neuer Absorptionsbanden bei 1690 und 1689 cm^{-1} - zeigen, daß auch diese funktionellen Gruppen vom Bindungsgeschehen beeinflusst werden. Die Schwächung der NH-Deformationsschwin-

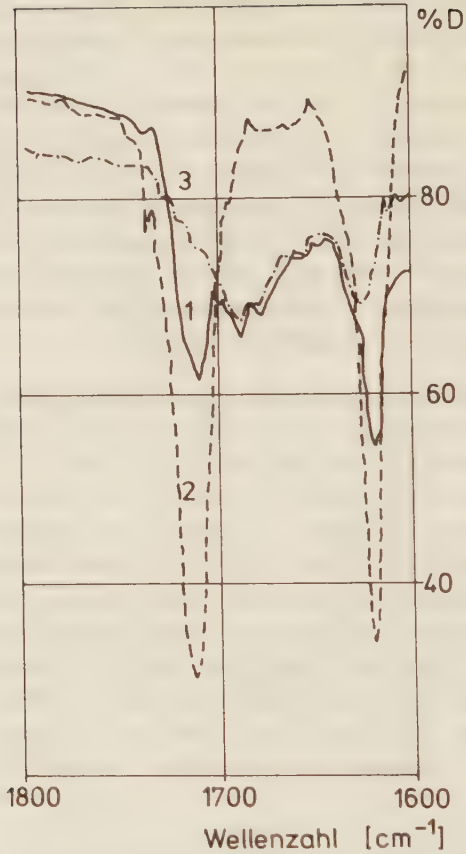


Abb. 34 IR-Spektrum vom Sorbat des Benzocain an Aerosil
in Tetrachlorkohlenstoff (Bereich: 1800 cm^{-1} bis
 1600 cm^{-1})

- Sorbat (1)
- - - Benzocain (2)
- · - · Sorbat, kompensiert gegen Benzocain
(3)

gungen bei 1620 cm^{-1} weist schließlich auf die aktive Beteiligung der Aminogruppe am Bindungsvorgang hin.

Aus dem IR-spektroskopischen Verhalten der Sorbate unter Berechnung des Platzbedarfs in den gesättigten Sorptionsschichten (Tab. 10) ist zu vermuten, daß die Benzocainmoleküle flach auf der Oberfläche der Kieselsäure aufliegen (Abb. 35).

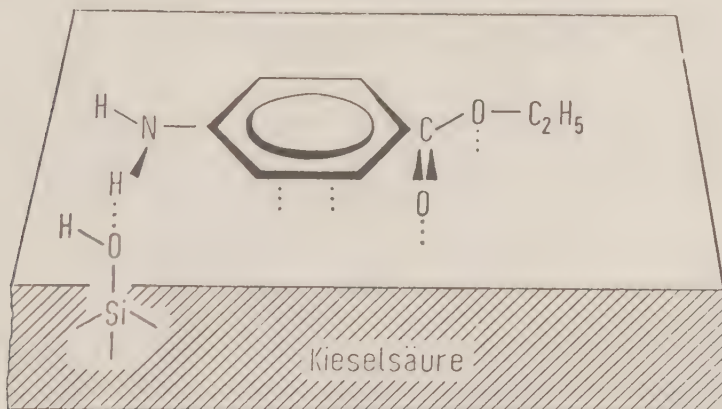


Abb. 35: Modellvorstellung zur Anlagerung von Benzocain an die Kieselsäureoberfläche

2.2.3.3 Benzoessäure

Entsprechend dem geringeren Bindungsvermögen (Abb. 26, Tab. 10) sind im Falle der Benzoessäure die Absorptionsspektren des Sorbates weniger deutlich vom Spektrum der Ausgangssubstanzen zu unterscheiden (Abb. 36, Tab. 13).*) Aus Abb. 36 geht hervor, daß die Bande bei 3496 cm^{-1} an Intensität verliert. Ihre Abschwächung entspricht der Abnahme an freier Benzoessäure im System durch Adsorption. Außerdem findet sich mit Maximum bei 3400 cm^{-1} eine Wasserstoffbrückenbande, welche vor allem im

*) Die Auswertung von Spektren mit Benzoessäuresorbaten ist durch die ungünstige Lage des Adsorptionsgleichgewichts erschwert. Sorbierter Benzoessäure ($110\text{ }\mu\text{mol/g}$) stehen größere Mengen an gelöstem Arzneistoff ($140\text{ }\mu\text{mol/g}$) gegenüber, so daß die Sorbatspektren vom Spektrum der gelösten Benzoessäure überdeckt werden (Abb. 36).

Tab. 13: IR-Absorptionsbanden von Benzoesäure, Kieselsäure und Benzoesäure-Kieselsäuresorbaten in Tetrachlorkohlenstoff

Wellenzahl (cm^{-1})	Zuordnung	Literatur
3695	✓ freie Silanolgruppen	(178)
3496	✓ OH-Gruppe der monomeren Säure	(175)
3040	✓ CH-Schwingung, aromatisch	(175)
2865	Wasserstoffbrückenbanden der dimeren Carbonsäure	(175)
2680 2538	Wasserstoffbrückenbanden der dimeren Carbonsäure	(175)
1740	✓ CO-Schwingung monomerer Carbonsäuren	(186)
1695	✓ CO-Schwingung der assoziierten dimeren Carbonsäure	(175)
1630	unbekannt	(175)

Differenzspektrum klar zu erkennen ist. Auch die stärkere Extinktionsminderung bei 1740 cm^{-1} (Carbonylschwingungen monomerer Benzoesäuremoleküle) (Abb.37) im Vergleich zur Absorption bei 1695 läßt auf Sorption freier monomerer Benzoesäuremoleküle an der Grenzfläche schließen, wobei die Carbonylgruppen unmittelbar am Sorptionsgeschehen beteiligt sein dürften. Die Absorption der freien Silanolgruppen an der Kieselsäure bleibt dagegen unbeeinflußt.

Aus dem Verlauf der Spektren folgt, daß für die Bindung der Benzoesäuremoleküle an die Kieselsäureoberfläche Wasserstoffbrückenbindungen verantwortlich sind, wobei die Hydroxylgruppe

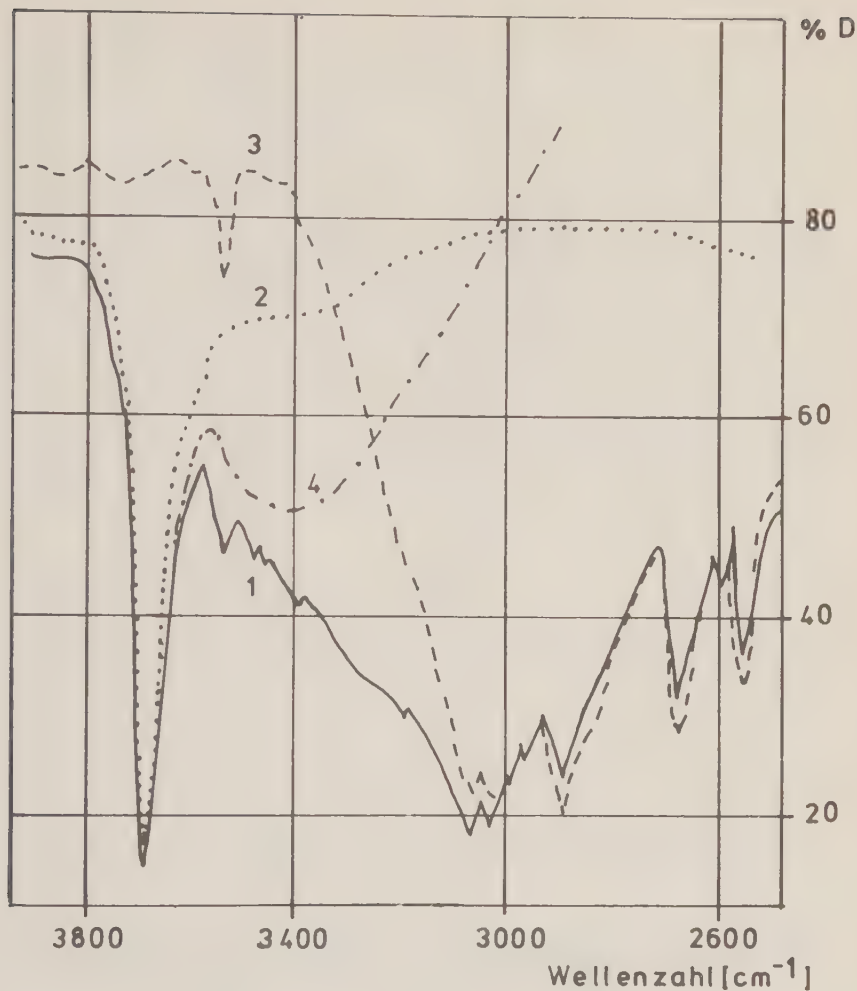


Abb. 36: IR-Spektren von Sorbaten der Benzoessäure an Aerosil
in Tetrachlorkohlenstoff

- Sorbat (1)
- Aerosil (2)
- Benzoessäure (3)
- · - · - Sorbat, kompensiert gegen Benzoessäure

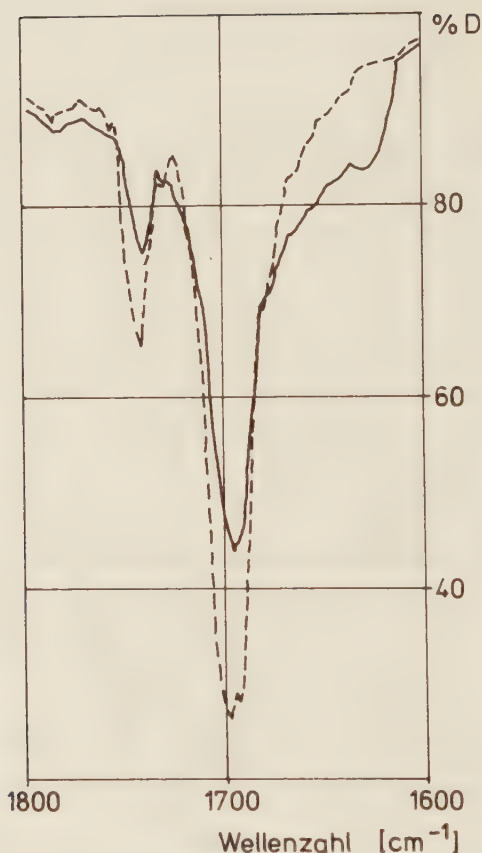


Abb. 37: IR-Spektrum vom Sorbat der Benzoessäure an Aerosil in Tetrachlorkohlenstoff (Bereich 1800 cm^{-1} bis 1600 cm^{-1})

———— Sorbat
----- Benzoessäure

der Benzoessäure als Protonendonator fungieren dürften. Allerdings ist eine weitergehende Sorption der Benzoessäure auch an primär adsorbierte Moleküle denkbar, wobei die Ausbildung von Clustern ähnlich wie bei Alkoholen (81) auftreten könnte. Da hierbei keine unmittelbare Wechselwirkung mit der Oberfläche erfolgt, ist dies aus den Spektren nicht ohne weiteres ersichtlich.

C. EXPERIMENTELLER TEIL

I. Modifizierung der Kieselsäureoberfläche

1. Einführung von Benzylgruppen

1.1 Trocknung der Kieselsäuren

Aerosil in einem Rundkolben mit seitlicher Öffnung 12 Stunden bei 150°C im Trockenschrank vortrocknen, im Exsikkator über Phosphorpentoxyd abkühlen lassen und den Kolben an die Hochvakuumanlage anschließen. Bei einem Enddruck $p < 10^{-4}$ Torr 16 Stunden bei 150°C (Innentemperatur) bis 400°C (nahe der Glaswand) ausheizen. Nach beendeter Aktivierung den Hahn zur Vakuumanlage schließen, den Reaktionskolben mit trockenem Stickstoff*) belüften.

1.2 Reaktion mit Benzyltrichlorsilan

Die vorgetrockneten Kieselsäuren mit Benzyltrichlorsilan**) versetzen (eineinhalbfacher Überschuß der stöchiometrisch berechneten Menge; Zugabe erfolgt in einer abgedichteten Trockenbox***). Das Gemisch auf Silikonölbad 48 Stunden bei ständiger Durchmischung des Inhalts auf 240°C erwärmen, wobei der Reaktionskolben mit einem Trockenrohr (Phosphorpentoxyd) versehen ist, um den Zutritt feuchter Luft während der Reaktion zu verhindern.

*) Trocknung des Stickstoffgases: Durch Phosphorpentoxyd, Silikagel und Ausfrieren mit flüssiger Luft.

**) Benzyltrichlorsilan (Fa.HOECHST):
(Bei 90°C - Paraffinölbad - im Vakuum (15 Torr) frisch destillieren. Aufhebung des Vakuums unter Stickstoffbe-
gasung.)
Molgewicht: 220,2 n_{D20} : 1,52
Kp 760 Torr: 212°C; Kp 15 Torr: 90°C; Kp 1 Torr: 45°C;

***) Die Box ist mit einer Luftumwälzanlage ausgestattet und enthält Phosphorpentoxyd mit Feuchtigkeitsindikator (Fa. MERCK) als Trockenmittel. Überprüfung der Dichtigkeit nach (182).

1.3 Entfernung des überschüssigen Reagens

Unter Begasung mit trockenem Stickstoff den Reaktionskolben an die Vakuumanlage anschließen. Bei geringem Vakuum (ca. 30 Torr) entweicht zunächst das bei der Umsetzung entstandene Chlorwasserstoffgas; nach Erhöhung des Vakuums auf ca. 2 Torr und Erwärmen auf 80°C (6 Stunden, Paraffinölbad) wird der größte Teil des nicht umgesetzten Benzyltrichlorsilan abgedampft. Im Hochvakuum ($p < 10^{-4}$) bei 400°C (Heizpilz) erfolgt nach ca. 36 Stunden die Entfernung des gesamten überschüssigen Reagenses.

1.4 Hydrolyse des Reaktionsproduktes und Entfernung der entstehenden Salzsäure

Das Reaktionsprodukt (Benzylchloraerosil durch intensiven Kontakt mit Wasser hydrolysieren; anschließend der Elektrodialyse unterwerfen. Die Suspension zentrifugieren und den Rückstand trocknen (80°C, 12 Stunden im Vakuumtrockenschrank, 20 Torr).

Gerät:	Elektrodialysator SM 16534 der Fa.SARTORIUS, Göttingen; zwei Kammern à 1 l Fassungsvermögen (10%ige Suspension)
Membranfilter:	Fa.SARTORIUS, Porengröße 0,01 μ , Format 142 mm; Betriebsspannung: langsam bis auf 600 Volt steigend.
Dialysierzeit:	12 Stunden, Überprüfung der Leitfähigkeit des Spülwassers, Leitwert < 2 uS.
Zentrifuge:	Ultrazentrifuge Spinco L mit Rotor 21 (Fa.BECKMAN Instruments München)
Becher:	Polycarbonat 50 ml
Leitfähigkeitsmeßgerät:	L 21/ACP mit Elektrode L 201-21, Fa.PUSL, München

2. Sulfonierung der genzflächenständigen Benzylgruppen

2.1 Reaktionsbedingungen

In einem Zwei-Liter-Rundkolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler die benzylierte Kieselsäure in der acht- bis zehnfachen Menge Tetrachlorkohlenstoff suspendieren. Aus dem Tropftrichter innerhalb von 10 Minuten die dreifache Menge an Chlorsulfonsäure zutropfen lassen. Nach 5-stündigem Erhitzen (Paraffinölbad 80°C) unter Rückfluß, die Suspension auf reichlich Eis gießen. Das Gemisch aus Substanz, Tetrachlorkohlenstoff und Eiswasser in einen großen Scheidetrichter überführen. Nach ca. 12 Stunden setzen sich zwei Schichten klar ab. Die Tetrachlorkohlenstoff-Schicht ablassen, die Wasserschicht absaugen. Den feuchten Rückstand nochmals mit ca. 200 ml Tetrachlorkohlenstoff waschen; im Vakuum-Umlaufverdampfer (ca. 20 Torr bei 60°C) Tetrachlorkohlenstoff abdampfen.

Eine nochmalige Sulfonierung des Reaktionsproduktes hat eine weitere Verringerung der Belegungsdichte (von 340 auf 200 μmol Benzylgruppen/g) und der Austauschkapazität (von 308 auf 220 $\mu\text{val/g}$) zur Folge (siehe auch S. 6).

2.2 Reinigung durch Elektrodialyse

Das Reaktionsprodukt (sulfoniertes Benzylaerosil) in Wasser suspendieren, in das Elektrodialysegerät füllen, 2-3 Tage ohne Anlegung einer elektrischen Spannung dialysieren (Gerät siehe S.78); dann innerhalb von 10-12 Tagen die Spannung langsam auf 600 Volt erhöhen. Nach Beendigung der Dialyse (negative Reaktion auf Sulfationen, Leitfähigkeitsmessung) in der Ultrazentrifuge zentrifugieren (17 000 UPM, 45 Minuten). Rückstand im Vakuum-Trockenschrank trocknen (20 Torr, 12 Stunden, 60°C)

II. Methoden zur Normierung von kolloidalen Kieselsäuren

1. Bestimmung der spezifischen Oberfläche

Da die kolloidale Kieselsäure Aerosil und ihre modifizierten Formen eine glatte, porenfreie, sehr große spezifische Oberfläche besitzen, können diese über Stickstoffadsorption exakt (90) bestimmt werden. Die Ermittlung beruht auf einem vereinfachten Verfahren von R.HAUL und G.DÜMBGEN (70,71), wobei die Stickstoffbeladung durch Einpunktmessung bestimmt wird.

Vorbehandlung: Entfernen der Fremdgasmoleküle bei 120°C, 12 Stunden, abwechselnd Stickstoffbegasung und Vakuum bei 20 Torr im Ausheizthermostat.

Meßgerät: Areameter, Fa.STRÖHLEIN, Düsseldorf

Auswertung: Mit Nomogramm, Fa.STRÖHLEIN, Berechnung nach (152)

Die unterschiedlichen Chargen der Reaktionsprodukte (Benzyl-aerosil und sulfoniertes Benzyl-aerosil) sind in Bezug auf ihre spezifischen Oberflächen praktisch gleich (Tab. 14).

Der Vergleich der spezifischen Oberflächen des Ausgangsmaterials Aerosil und der modifizierten Produkte läßt darauf schließen, daß der Dispersitätsgrad der kolloidalen Kieselsäuren durch die Modifizierung praktisch nicht verändert wird. Der abweichende Wert bei Methylaerosil ist damit zu erklären, daß bei diesem Handelsprodukt ein anderer Herstellungsgang vorliegt (27).

Tab. 14: Spezifische Oberflächen verschiedenartiger Kieselsäuren (m^2/g)

Kolloidale Kieselsäure	Spezifische Oberfläche m^2/g ($\pm 10\%$)
Aerosil	231
Methylaerosil	79
Benzylaerosile	
Charge Nr. 1	215
2	218
3	209
4	205
5	210
10 *)	202
Sulfonierte Benzylaerosile	
Charge Nr. 1	215
2	217
3	213
4	205
5	221
10	208
*) Präparat Fa. E.MERCK, Darmstadt	

2. Abschätzung chemisorbierter Benzylgruppen durch Elementaranalyse*)

Die Bestimmung von Kohlenstoff, Wasserstoff, Schwefel durch Elementaranalyse erfordert bei diesen überwiegend anorganischen Substanzen (Anteil an organischer Substanz nur ca. 4%) sehr hohe Einwaagen. Größere Fehler (61) sind dabei allerdings in Kauf zu nehmen, so daß diese Methode nur orientierende Werte für die Benzylgruppendichte an den modifizierten kolloidalen Kieselsäuren liefert. Die Belegungsdichten ergeben sich sowohl aus den Werten für den Kohlenstoff als auch für den Schwefelanteil (Tab. 15).

*) Die Elementaranalysen wurden im chemisch-physikalischen Labor Dipl.Ing. Robert GLIER, Schweinfurt, durchgeführt.

Tab.15: Belegungsdichten modifizierter Kieselsäuren an Benzylgruppen, berechnet aus den C- und S-Werten der Elementaranalyse

Kieselsäuren	Belegung mit Benzylgruppen						Platz- be- darf Å ²
	C-Gehalt				S-Gehalt		
	%	μmol/g	μmol/m ² ***)	%	μmol/g	μmol/m ² ***)	
Benzyl- aerosile Charge Nr.*)							
1	4,17	496	2,3				72,2
2	4,18	497	2,27				73,1
3	4,52	538	2,57				64,6
4	4,90	583	2,84				58,4
5	4,30	512	2,43				68,3
10**)	5,60	667	3,3				50,3
Sulfonierte Benzyl- aerosile Charge Nr.							
1	2,37	284	1,31	0,91	284	1,32	125,8
2	2,3	274	1,27	0,87	271	1,24	133,9
3	2,53	300	1,39	0,95	296	1,38	120,3
4	2,60	310	1,44	0,98	306	1,49	111,4
5	2,01	239	1,11	0,73	228	1,03	161,2
10	2,69	320	1,48	0,94	293	1,4	118,6
*) Bezüglich der Anzahl reaktionsfähiger Silanolgruppen an der Aerosiloberfläche siehe Erläuterungen zu Tab. 2.							
**) Präparat Fa.E.MERCK AG, Darmstadt							
***) Spezifische Oberflächen Tab. 14 S.81							

Berechnung der Benzylgruppendichte:

$$x = \frac{a}{b \cdot 100}$$

x = mol Benzylgruppen pro g

a = Kohlenstoffgehalt in % bzw. Schwefelgehalt in %

b = 84 (Molgewicht einer Benzylgruppe) bzw.

32 (Atomgewicht von Schwefel)

3. Ermittlung der Ionenaustauschkapazität durch potentiometrische Titration

Methode:	Potentiometrische Titration der Sulfonsäuregruppen mit 0,1 n Natronlauge.
Gerät:	Automatische Titriereinrichtung Radiometer (Kopenhagen), Titrator TTT 1c, Titrigraph SBR 2c, Autobürette ABU 1b mit 2,5 ml, Magnetrührer.
Titration von 0,01 n HCl:	10,00 ml 0,01 n HCl und 10,0 ml KCl (0,05 molar) werden am Titrator mit 0,1 n NaOH titriert (Vergleichskurve).
Titration der modifizierten Kieselsäuren:	100-200 mg modifizierte Kieselsäure ($\pm$ 2 mg genau gewogen) 10,00 ml 0,01 HCl, 10,0 ml KCl (0,05 molar) mit 0,1 n NaOH titrieren (Titrationskurve).
	Berechnung: $I = a \cdot \frac{100}{d}$ (mval/g)
	a = Verbrauch an 0,1 n NaOH*)
	d = Einwaage an modifizierter Kieselsäure

Aus Tab.16 sind die ermittelten Austauschkapazitäten ersichtlich.

Die gute Übereinstimmung der bei den sulfonierten Produkten erhaltenen Werte für die Ionenaustauschkapazität (Tab. 16) mit den aus dem Kohlenstoff bzw. Schwefelgehalt berechneten Belegungsdichten (Tab.15) läßt auf eine Monosulfonierung der Benzylgruppen schließen.

*) Berechnung des Verbrauchs nach (100,101)

Tab. 16: Austauschkapazitäten modifizierter Kieselsäuren

Kieselsäuren	Austauschkapazität (pH = 7)	
	$\mu\text{val/g}$	$\mu\text{val/m}^2$
Aerosil	72	0,31
Benzylaerosil 10 *)	34	0,19
Sulfonierte Benzylaerosile		
Charge Nr. 1	273,5	1,27
2	251,2	1,16
3	234,0	1,08
4	228,0	1,11
5	248,3	1,12
10	306,7	1,47
*) Präparat Fa. MERCK, Darmstadt		

III. Durchführung von spektroskopischen Untersuchungen

1. Im IR-Bereich

- Substanzen: Aerosil (Fa.DEGUSSA, Frankfurt a.M.), spezifische Oberfläche $231 \text{ m}^2/\text{g}$, Benzylchloraerosil, Benzylaerosil, Benzyltrichlorsilan (Fa.E.MERCK, Darmstadt) Codein p.A., Benzocain p.A., Benzoesäure p.A. (Fa.E.MERCK, Darmstadt)
- Arzneistofflösungen in Tetrachlorkohlenstoff über Molekularsieb $4 \text{ \AA}$ aufbewahren.
- Dispersionsmittel: Tetrachlorkohlenstoff zur Spektroskopie (Uvasol, Fa.E.MERCK, Darmstadt)
- Meßgerät: Spektralphotometer IR 7 (Fa.BECKMAN Instruments, München)
- Küvetten: Natriumchloridfenster, Schichtabstand verstellbar (auf 1 mm interferometrisch eingestellt (174), mit Teflonstopfen verschließbar.

Untersuchungs- 4000 cm^{-1} bis 2000 cm^{-1}
bereich: 1500 cm^{-1} bis 1400 cm^{-1}

1.1 Nachweis und Bestimmung funktioneller Gruppen an Kieselsäureoberflächen

1.1.1 Vorbereitung der Untersuchungsproben

1.1.1.1 Benzylchloraerosil

Direkt im Anschluß an die Synthese (S.78) die Substanz in der Trockenbox in Schliffreagenzgläser füllen (ca. 0,2 bis 0,7 g), verschließen (Stopfen mit Teflonmanschette) und wiegen (± 5 mg). Wieder in der Trockenbox etwa 7 ml Tetrachlorkohlenstoff zugeben, auf der Analysenwaage auf 10 g (± 5 mg) mit Tetrachlorkohlenstoff ergänzen.

1.1.1.2 Benzylaerosil

Benzylaerosil mit Tetrachlorkohlenstoff bis zum Verdampfen des Lösungsmittels verreiben. Von dem feinen Pulver 200 bis 500 mg in Schliffreagenzgläser wiegen und 100 mg Aerosil*) zugeben. In einer Spezialapparatur (103) 5 Stunden bei 200°C und 10^{-4} Torr erhitzen (Silikonölbad) und anschließend Tetrachlorkohlenstoff (10,00 ml) zulaufen lassen.

1.1.2 Durchführung der Messung

Nach kräftigem Umschütteln, Überführung der Dispersionen mit einer Rekordspritze in die Meßküvette. Im Falle des Benzylchloraerosil erfolgt die Messung gegen Tetrachlorkohlenstoff. Im Falle des Benzylaerosil wird gegen eine 1%ige Dispersion von Aerosil 200 in Tetrachlorkohlenstoff gemessen (Aerosil 5 Stunden bei 200°C und 10^{-5} Torr getrocknet).

Die quantitative Bestimmung wird am Benzylchloraerosil durchgeführt. (Auf Grund der Gelbildung tritt eine Sedimentation nicht ein.) Die Messung erfolgt im Bereich von 2800 cm^{-1} bis 3100 cm^{-1} . Berechnung der Absorption (A) bei 3033 cm^{-1} nach:

$$A = \log \frac{P_b}{P_o} \quad (\text{siehe S.19})$$

*) Wegen der Größe der Sekundäraggregate wird reines Aerosil als Stabilisator zugesetzt, um eine Sedimentation zu verhindern.

Zur Überprüfung des Verteilungszustandes wird die Küvette mehrmals umgeschüttelt und die Messung wiederholt. Tab. 17 gibt einen Überblick über die an 5 verschiedenen Chargen erhaltenen Absorptionswerte. (Berechnung von $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ siehe S.90)

1.2 Aufnahme von Spektren der Sorbate aus Arzneistoffen mit Aerosil

1.2.1 Vorbereitung der Untersuchungsproben

500 mg Aerosil in einem Schliffreganzglas 6 Stunden bei 500°C ausheizen (Tiegelofen, Simon MÜLLER, mit Temperaturfühler). Im Exsikkator über Phosphorpentoxyd abkühlen lassen. In der Trockenbox 10 ml der Arzneistofflösung*) in Tetrachlorkohlenstoff zugeben, verschließen (Stopfen mit Teflonmanschette), ca. 3 Stunden schütteln.

1.2.2 Durchführung der Messung

Die Dispersionen mit einer Rekordspritze in die Küvette überführen, die Messung erfolgt gegen reinen Tetrachlorkohlenstoff. Zur Aufzeichnung der verschiedenen Kompensationsspektren werden als Vergleichsprobe entsprechende reine Arzneistofflösungen bzw. eine 5%ige Dispersion von Aerosil in Tetrachlorkohlenstoff verwendet.

2. Im UV-Bereich

2.1 Nachweis und quantitative Bestimmung aromatischer Gruppen an Kieselsäureoberflächen

Während die UV-spektrophotometrische Bestimmung von Arzneistoffen in Lösungen keine Schwierigkeiten bereitet (25), sind jedoch in kolloidalen Dispersionen anorganischer Festkörper Nachweis und quantitative Bestimmung chemisorbierter Gruppen nur unter bestimmten Voraussetzungen möglich. Eine wasserfreie Präparation der Proben - wie bei den Untersuchungen im IR-Bereich -

*) Die Konzentration der Arzneistofflösung wird so bemessen, daß nach der Sorption an die Kieselsäureoberfläche nur noch eine geringe Restkonzentration verbleibt.

Tab.17: Meßwerte für verschiedene Chargen an Benzylchlor-aerosil im IR-Bereich

Charge	Konzentration %	Absorption*)	Parameter der Regression (43)	Standardabweichung der Parameter	relative Standardabweichung	Extinktion E 1% 1cm
3	2,795	0,095	0,0363	0,0037	10,3 %	0,363 ± 0,007
	3,400	0,126				
	3,736	0,132				
	4,001	0,141				
	5,121	0,183				
	5,329	0,190				
6	2,316	0,116	0,046	0,0054	11,7 %	0,460 ± 0,018
	3,988	0,194				
	4,202	0,202				
	4,980	0,223				
	5,490	0,260				
	5,921	0,282				
5	6,150	0,295				
	2,189	0,109	0,049	0,0014	2,86 %	0,490 ± 0,003
	3,265	0,164				
	3,665	0,181				
	3,800	0,190				
	4,188	0,208				
	5,040	0,250				
4	3,721	0,187				
	1,664	0,079	0,0524	0,0037	7,06 %	0,524 ± 0,007
	2,835	0,145				
	3,187	0,172				
	3,594	0,179				
	3,976	0,209				
	4,412	0,234				
10**)	4,717	0,246				
	5,348	0,276				
	5,631	0,286				
	2,366	0,126	0,059	0,0052	8,97 %	0,590 ± 0,01
	3,527	0,205				
	4,160	0,236				
	4,874	0,277				
	5,922	0,339				

*) Mittelwerte aus durchschnittlich drei Werten

**) Präparat Fa.E.MERCK, Darmstadt

ist nicht notwendig. Die für Nachweis und Bestimmung der Benzylgruppen an der Kieselsäureoberfläche erforderlichen Substanzmengen (0,1 - 0,5 Gew.%) sind geringer als diejenigen im IR-Bereich (1 - 5 Gew.%) (siehe S.85).

Substanzen:	Benzylaerosil, Phenylaerosil MERCK, Aerosil (Substanzen bei 120°C 12 Stunden getrocknet), Benzyltrichlorsilan $30 \cdot 10^{-4}$ mol pro 1000 g Chloroform.
Meßgerät:	Spektralphotometer PMQ II (temperierter Meßraum) Fa.Carl ZEISS, Oberkochen, bzw. Spektralphotometer DK II a (Fa.BECKMAN Instruments, München) zur Aufnahme der Adsorptionskurven.
Küvetten:	Quarz, Schichtabstand 0,5 cm, mit Teflonstopfen verschließbar.
Wellenlänge:	λ = 240 nm bis 280 nm, zur quantitativen Bestimmung bei λ = 272,5 nm und 280 nm, Spaltöffnung 0,22.
Lösungsmittel:	Chloroform zur Spektroskopie, Fa.E.MERCK, Darmstadt. Gel-Konzentration 3%
Geräte:	Reibschale und Pistill (mit konzentrierter Schwefelsäure gereinigt) Rekordspritze 2 ml, Schliffreganzgläser 20 ml mit Teflondichtung

2.1.1 Vorbereitung der Untersuchungsproben

Für die Dispergierung und Stabilisierung der grenzflächenmodifizierten Kieselsäuren im Dispersionsmittel Chloroform wird Aerosil als Stabilisator eingesetzt. Um dabei eine möglichst homogene Verteilung von Stabilisator und Untersuchungssubstanz zu erreichen, erfolgt die Mischung der Festkörperteilchen in einer Chloroformsuspension:

Genau gewogene Mengen (± 2 mg) an modifizierter Kieselsäure und Aerosil (Verhältnis $1 + 29$ bis $1 + 5$ *), Gesamtmenge > 300 mg) in Chloroform suspendieren, bis zum Verdunsten des Lösungsmittels intensiv verreiben, bei 120°C 3 Stunden ausheizen (Entfernung letzter Lösungsmittelreste). 300 mg (± 2 mg) der Verreibung in ein Schliffreagenzglas (20 ml Inhalt, Teflondichtung) einwiegen**), Chloroform auf 10 g (± 5 mg) ergänzen. Durch intensives Schütteln homogen suspendieren und mit einer Rekordspritze in die Quarzküvetten überführen (Vermeidung von Verdunstungsverlusten).

2.1.2 Durchführung der Messung

Zur quantitativen Bestimmung der aromatischen Gruppen wird die Lichtabsorption der Dispersionen bei 2 verschiedenen Wellenlängen (272,5 bzw. 280 nm) festgestellt. Jede Messung wird mehrmals wiederholt, wobei die Küvetten zur Kontrolle des Verteilungszustandes zwischenzeitlich umgeschüttelt werden.***)

Zum Ausgleich des Photometers dient ausschließlich das Dispersionsmittel Chloroform. Die Extinktionswerte der Benzylgruppen bei einer Wellenlänge von 272,5 nm werden nach einer Korrekturformel berechnet (siehe S.10):

-
- *) Bei einem Ansatzverhältnis von $1 + 29$ bzw. $1 + 5$ entspricht dies einer Konzentration an modifizierter Kieselsäure von 0,1 bzw. 0,5 Gew.% in der Meßprobe. Die Gesamtkonzentration an Festkörperteilchen ist bei den quantitativen Messungen auf 3 % eingestellt (modifiziertes Aerosil und Aerosil 200).
- **) Da die Zeitdauer der Messung für die Aufnahme der Absorptionskurven im Wellenlängenbereich von 240 nm bis 280 nm beträchtlich länger ist als für die quantitative Bestimmung bei nur 2 Wellenlängen (272,5 nm bzw. 280 nm), ist zur Verhinderung der Sedimentation ein nochmaliger Zusatz von 100 mg Aerosil notwendig.
- ***) Während des Meßvorganges erweist sich die Chloroformdispersion als ausreichend stabil. Zeitversuche ergaben, daß sich die Extinktion innerhalb einer Minute nicht ändert. Erst nach ca. 60 Sekunden beginnen die Festkörperteilchen zu sedimentieren, die Extinktion nimmt dann ziemlich rasch zu.

$$E_{ar} = E_{\lambda_1} - E_{\lambda_2} \cdot F$$

E_{ar} = Extinktion der aromatischen Gruppen
 E_{λ_1} = Lichtabsorption der Dispersion bei 272,5 nm
 E_{λ_2} = Lichtabsorption der Dispersion bei 280 nm
 F = empirisch ermittelter Faktor ($F = 1,27$)

Der Berechnung liegen Werte aus jeweils 10 Messungen bei $\lambda_1 = 272,5$ nm und $\lambda_2 = 280$ nm zugrunde. Durch Regressionsanalyse*) erfolgt die Ermittlung der Parameter b (Steigung der Geraden), die nach Berücksichtigung der Küvettschichtdicke d die Extinktionswerte für 1 % Hilfsstoff bei 1 cm Schichtdicke liefern:

$$E_{1\%}^{1\text{cm}} = \frac{1}{d} \cdot b \quad (\text{Tab.18})$$

Während für die quantitative Bestimmung der grenzflächenmodifizierten Kieselensäuren eine Korrekturrechnung nach Vergleichsmessung bei 2 Wellenlängen notwendig ist, reicht für die Aufnahme von Absorptionsspektren der aromatischen Ringsysteme eine Kompensation im Referenzstrahl aus (Ausgleich der Streulichte effekte durch eine entsprechende Konzentration von Aerosil in Chloroform). Die Aufnahme der reinen Streukurve des Aerosil (Abb. 1 S.8 Spektrum B) erfolgt durch Punkt-für-Punkt-Messung bei verschiedenen Wellenlängen im Bereich von 240 nm bis 280 nm gegen Chloroform.

2.2 Konzentrationsbestimmung von Arzneistoff

Arzneistoffe:

Methode:	Messung der Extinktion $E = \log \frac{I_0}{I}$ in den Absorptionsmaxima der Arzneistoffspektren.
Gerät:	Spektralphotometer der Fa.ZEISS, Oberkochen; Gerätekombination M 4 Q II und PMQ II.
Küvetten:	Quarzküvetten, Schichtabstände: 0,1 cm, 0,2 cm, 0,5 cm.

*) Werte der linearen Regression nach Doerffel (43) unter Berücksichtigung der t-Verteilung bei experimentell ermittelten Wertepaaren. Berechnung mit Tischrechner Tektronix 31.

Tab. 19: Absorptionsmaxima und molare Extinktionskoeffizienten
der in die Untersuchungen einbezogenen Arzneistoffe

Arzneistoffe	Absorptionsmaximum (λ , nm)			Molarer Extinktions- koeffizient		
	H ₂ O	CCl ₄	CHCl ₃	H ₂ O	CCl ₄	CHCl ₃
Amitriptylin-HCl	240		243	14 236		14 550
Acetylsalicylsäure			277			2 620
Äthinylöstradiol		280			1 987	
Benzoesäure	273	276	274	894	1 152	1 010
Benzoesäuremethyl- ester		274			916	
Benzocain		275,5			19 200	
Chloramphenicol	278			4 919		
Codein	284,5	285		1 500	2 258	
Codein-HCl	284,5			1 600		
Hydrocortison- acetat			242			17 880
Methamphetam-HCl	256,5			176		
Phenyläthylamin	257	270		203	155	
Phenyläthylamin -HCl	256,5			180		
Procain-HCl	290			18 763		
Alkylpyridinium- chloride (Decyl-)	259			4 529		
Salicylsäure	296	314	307	3 600	4 613	4 300
Salicylsäure- phenylester		312			5 429	
Stadacain ^R	260			18 486		
Tyramin-HCl	274			1 507		

Vergleichslösung: Reines Lösungsmittel, ggf. mit Zusätzen
(Elektrolyte, Puffer) des Sorptionsansatzes.

Tab.19 und 20 geben einen Überblick über die Lage der Absorp-
tionsmaxima und die molare Extinktionskoeffizienten der in die
Untersuchungen einbezogenen Arzneistoffe.

Tab. 20: Absorptionsmaxima und molare Extinktionskoeffizienten der in die Untersuchungen einbezogenen Arzneistoffe bei verschiedenen Milieubedingungen

Arzneistoffe	Absorptionsmaxima λ , nm	Molarer Extinktions- koeffizient
	mit Phosphatpuffer auf pH = 7,4 eingestellt, Ionenstärke = 0,5:	
Codein-HCl	285	1 628
Phenyläthylamin	256	227
	mit 0,01 n HCl auf pH = 2 eingestellt:	
Benzoessäure	273	976
Salicylsäure	302	3 067
	in Äthylalkohol:	
Benzoessäure	272	894
Salicylsäure	304	4 071

IV. Vergleich der Extinktionswerte aus den UV- und IR-spektroskopischen Untersuchungen mit den Ergebnissen der Elementaranalyse

In Tab. 21 sind die Extinktionswerte $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ aus den UV- und IR-spektroskopischen Messungen den Ergebnissen der C-Analyse gegenübergestellt.

Tab. 21: Gegenüberstellung von UV- und IR-spektroskopischen Extinktionswerten $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ und C-Analysen-Werten von Benzylaerosil-Chargen

Charge	5	4	10
C %	4,3	4,9	5,6
UV	1,37	1,61	1,92
IR	0,49	0,53	0,59

Dabei zeigt sich, daß mit steigendem C-Gehalt die Extinktionswerte bei beiden spektroskopischen Verfahren zunehmen. Aus den C-Analysenwerten ist eine Berechnung der absoluten Belegung mit Benzylgruppen möglich. Es liegt deshalb nahe, unter Zugrundelegung der C-Analysenwerte die molaren Extinktionswerte der Benzylgruppen für die spektroskopischen Methoden zu berechnen. Hierbei ist zunächst zu überprüfen, ob ein linearer Zusammenhang zwischen C-Analysenwerten und spektroskopischen Daten vorliegt. Dazu werden die Quotienten aus den Extinktionswerten $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ der UV- bzw. IR-spektroskopischen Bestimmungen und den C-Analysen-Werten eines bestimmten Benzylaerosil-Präparates gebildet. Diese Quotienten müßten, unabhängig von der Herstellungscharge, einen konstanten Wert zeigen, sofern zwischen Extinktion und C-Analysen-Gehalt eine lineare Beziehung besteht.

Tab. 22: Quotienten aus spektroskopischen Extinktionswerten $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ und den entsprechenden C-Analysen-Werten bei verschiedenen Benzylaerosil-Chargen

Charge	5	4	10
C-Wert %	4,3	4,9	5,6
UV/C	0,318	0,329	0,343
IR/C	0,115	0,108	0,105

Wie jedoch aus Tab.22 am Beispiel der Präparate 5, 4 und 10 hervorgeht, nimmt der Quotient aus UV-spektroskopischen Extinktionswerten und dem C-Gehalt mit steigendem C-Gehalt zu. Die entsprechenden Quotienten aus IR-spektroskopischen Extinktionen und dem C-Gehalt sinken dagegen mit steigendem C-Gehalt leicht ab. (Diese Änderung der Quotienten ist auf die Fehlerbreite der Berechnungsmethode, vor allem auf die mit großen Fehlern behaftete C-Bestimmung zurückzuführen.) Damit ist eine exakte Berechnung der molaren Extinktionswerte für die chemisorbierten Benzylgruppen, ausgehend von den C-Analysen-Werten, nicht möglich; Eine Abschätzung dieser Werte geht aus Tab. 23 hervor.

Tab. 23: Abschätzung molarer Extinktionswerte der spektroskopischen Verfahren aus dem Kohlstoffgehalt der Benzylaerosile

Charge	5	4	10
C-Gehalt in %	4,3	4,9	5,6
Benzylgruppen (aus C-Wert)	$5,1 \cdot 10^{-4}$	$5,8 \cdot 10^{-4}$	$6,7 \cdot 10^{-4}$
$\frac{\text{mol}}{\text{g}} = c$			
UV-Spektrophotometrie:			
Extinktion $E \frac{1\%}{1\text{cm}} = e_{\text{UV}}$	1,37	1,61	1,92
Molare Extinktion*)	267	278	288
$= E_{\text{m}}(\text{UV})$			
IR-Spektrophotometrie:			
Extinktion $E \frac{1\%}{1\text{cm}} = e_{\text{IR}}$	0,49	0,53	0,59
Molare Extinktion	96	90,5	88
$= E_{\text{m}}(\text{IR})$			
*) Berechnung nach MARTIN (106) Konzentration an Benzylgruppen ($\frac{\text{mol}}{\text{l}}$) bei 1%igen Sorbat-Dispersionen $c_{\text{m}} = c \cdot 10$ Molare Extinktion $E_{\text{m}} = \frac{e}{c_{\text{m}}}$			

Für die chemisorbierten Benzylgruppen ergeben sich danach Werte für den molaren Extinktionskoeffizienten zwischen 267 und 288. Der molare Extinktionskoeffizient des gelösten Benzyltrichlorsilan ist mit 406 deutlich höher. Bei der IR-spektroskopischen Methode errechnen sich schließlich Werte für den molaren Extinktionskoeffizienten von ca. 90.

V. Untersuchungen zum Sorptions- und Desorptionsverhalten

1. Erstellung von Sorptionsisothermen und Bestimmung der Sättigungssorptionen

1.1 Standardbedingungen

1.1.1 Dispersionen der Sorbentien

Sorbentien: siehe Tab. 2 S. 25
2 Stunden bei 105°C vorgetrocknet

Dispersionsmittel: Frisch destilliertes Wasser bzw. organische Lösungsmittel der Fa. E. MERCK (p. A. Qualität).
Konzentration: 1%ige Suspensionen

1.1.2 Methodik der Ansätze

Ansatzgefäße: Austarierte Zentrifugenbecher aus Edelstahl bzw. Polycarbonatbecher der Fa. BECKMAN Instruments, München; Fassungsvermögen 10 bis 60 ml.

Durchführung: 100 mg bzw. 500 mg Sorbens in den Zentrifugenbechern abwiegen, von der Arzneistofflösung jeweils steigende Mengen zugeben und ggf. mit Wasser auf 10 bzw. 50 ml ergänzen.

Gleichgewichtseinstellung: Ansatzgefäße 12 Stunden bei 20°C schütteln. (Bei der Verwendung des sulfonierten Benzyl-aerosil für Kationenaustauschreaktionen erwies sich eine Kontaktzeit von mehreren Minuten als ausreichend.)

Abtrennen der Sorbate: In der Ultrazentrifuge Spinco L mit Rotor 21 bzw. Rotor 41, 17 000 UPM, 45 Minuten bei wäßrigen Dispersionen, 90 Minuten bei organischen Dispersionen. Wäßrige Dispersionen mit Methylaerosil als Sorbens zuerst am Ultraturrax (Fa. JAHNKE & KUHNKE, Stauffen/Breisgau) 4 Minuten bei 10 000 UPM dispergieren, dann nach 12 Stunden abzentrifugieren.

Bestimmung der Restkonzentrationen: Im klaren Zentrifugat UV-spektrophotometrisch (siehe S.90) bzw. durch Zweiphasen-Titration (siehe S.106).
Vergleichswert: zentrifugierte Suspension aus kolloidaler Kieselsäure und reinem Lösungsmittel

Graphische Auftragung: Die berechnete Restkonzentration des Arzneistoffes (Ordinate) gegen die aus der Differenz zur Ausgangskonzentration ermittelten sorbierten Menge auftragen (Abszisse). Die jeweilige Sättigungssorption läßt sich aus der Isotherme entnehmen.

1.2 Berücksichtigung verschiedener Milieubedingungen

1.2.1 Einstellung der Wasserstoffionenkonzentration

Sorptionsansatz: Zu den Arzneistoffsuspensionen (S.96) im Sättigungsbereich steigende Mengen an 0,01 n bzw. 0,1 n HCl oder 0,01 n bzw. 0,1 n NaOH geben, equilibrieren und nach der Gleichgewichtseinstellung die Wasserstoffionenkonzentration potentiometrisch bestimmen (pH-Meter AHZ 112 der Fa.PUSL, München, Glaselektrode CA 11 D - NS der Fa.PHILIPS, Aachen)

Photometrische Arzneistoffbestimmung: Eichkurve bei pH = 7 erstellen (Phosphatpuffer, Ionenstärke 1 bzw. 0,5), Restkonzentrationen nach Gleichgewichtseinstellung puffern (pH = 7, siehe oben) und bei entsprechender Wellenlänge am Spektralphotometer bestimmen. (Bei den Tensiden: Bestimmung der sorbierten Menge durch Titration nach CARKHUFF-BOYD.) (S.90)

Graphische Auftragung: Sorbierte Menge gegen Wasserstoffionenkonzentration

1.2.2 Zusatz von Elektrolyten

Sorptionsansatz:	Die Neutralelektrolyte (NaCl bzw. NaNO_3) den Arzneistoff Suspensionen im Sättigungsbereich in steigenden Mengen zugeben. (Bei Amitriptylinhydrochlorid und Hexadecylpyridiniumchlorid darf wegen der Löslichkeitsverhältnisse die Konzentration an zugesetztem Natriumnitrat 0,1 mol nicht übersteigen.)
Arzneistoffbestimmung:	Nach der Gleichgewichtseinstellung Bestimmung der Restkonzentrationen spektralphotometrisch bzw. durch Titration nach CARKHUFF-BOYD (S.106).
Graphische Auftragung:	Sorbierte Menge gegen Wurzel aus Elektrolytkonzentration.

2. Sättigungssorptionen von Steroiden in wäbrigem Milieu

Zur Abklärung der Wechselwirkung zwischen Kieselsäureoberfläche und Steroiden wird das Sorptionsverhalten von Äthinylöstradiol, Hydrocortisonacetat und Digitoxin an kolloidaler Kieselsäure Aerosil überprüft. Aus wäbrigen Lösungen gelangen bei Äthinylöstradiol und Hydrocortisonacetat nach Erreichen des Sorptionsgleichgewichtes Mengen zur Sorption, die nur auf geringe Wechselwirkungen mit der Oberfläche schließen lassen. (Tab. 24) So werden von 1 g Aerosil 200 aus 100 ml gesättigter Lösung mit einem Gehalt von 0,95 mg Hydrocortisonacetat nur 0,16 mg des Wirkstoffes gebunden. Bei Äthinylöstradiol beträgt der entsprechende Sorptionswert 0,26 mg pro g Aerosil (Gehalt in 100 ml gesättigter Lösung: 1,1 mg Wirkstoff). Digitoxin hat offensichtlich eine größere Affinität zur Kieselsäureoberfläche: Von dem bei Sättigung in 100 ml gelösten Digitoxin (1,42 mg) nimmt 1 g kolloidale Kieselsäure mit 1,15 mg 80% des Wirkstoffes auf.*)

*) Offenbar wirkt sich im Falle des Digitoxins der amphiphile Aufbau der Arzneistoffmoleküle auf die Grenzflächenreaktionen aus. Für die Bindung an die Aerosil-Oberfläche kommen dabei ähnliche Mechanismen in Frage, wie sie für andere amphiphile Substanzen, wie z.B. nichtionogene Tenside, nachgewiesen wurden (130).

Tab. 24: Sorption von Steroiden an Aerosil (wäßriges Milieu)

	Äthinyl- östradiol	Hydrocorti- sonacetat	Digitoxin
Sättigungskonzentration in Wasser (20°C) mg/100 ml	1,1	0,95	1,42
Sorption an Aerosil mg/g	0,26	0,16	1,15
mg/m ²	1,10	0,69	4,95
Ansatzverhältnis: 1 g Kieselsäure/100 ml gesättigte wäßrige Lösung			

Auf Grund seines geringen Bindungsvermögens in wäßrigem Milieu gegenüber den genannten Substanzen erscheint die kolloidale Kieselsäure Aerosil als geeigneter Hilfsstoff, mit welchem eine Beschleunigung des Lösevorgangs dieser in Wasser schwer löslichen Wirkstoffe erreicht werden kann (siehe S.52).

3. Sorptionsverhalten kationischer Arzneistoffe in Anwesenheit von Natriumnitrat

Die nachfolgenden Kurven belegen das Sorptionsverhalten kationischer Arzneistoffe an Aerosil bzw. am sulfonierten Benzylaerosil in Anwesenheit von Natriumnitrat. Dabei reagiert Aerosil viel stärker auf den Elektrolytzusatz wie die modifizierte Kieselsäure (Abb. 38).

Aus Abb. 39 geht hervor, daß das Sorptionsverhalten - wie auch in Anwesenheit von Natriumchlorid - von der Art der Arzneistoffe abhängig ist. Im Falle der Mizellbildner (Alkylpyridiniumchloride, Amitriptylinhydrochlorid) wirkt sich der Einfluß von Natriumnitrat stark aus, während dagegen das Sorptionsverhalten von Codein durch Elektrolyte (Natriumnitrat*) und Natriumchlorid) praktisch nicht beeinflusst wird (Abb.39, Tab.5 S.40).

*) In Anwesenheit von Natriumnitrat ist sogar eine geringfügige Abnahme der Sorption von Codein an das sulfonierte Benzylaerosil zu beobachten.

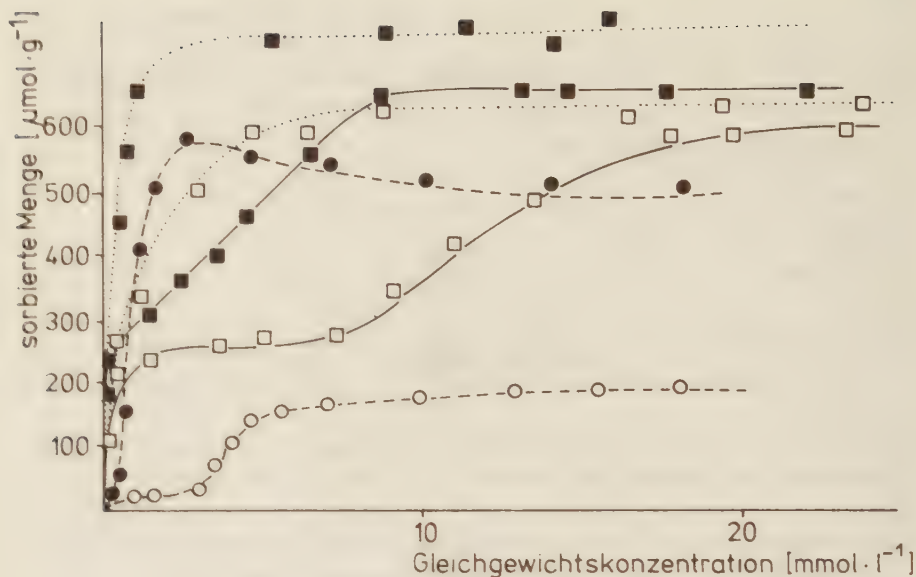


Abb. 58: Sorptionsverhalten von Alkylpyridiniumchloriden an kolloidale Kieselsäuren (1%) in Anwesenheit von Natriumnitrat (0,01 n)

Aerosil	sulfoniertes Benzyl-aerosil	Alkylpyridiniumchloride
$\square$ — $\square$	$\square$ — $\square$	Dodecyl- ($c_k = 11 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$)
$\blacksquare$ — $\blacksquare$	$\blacksquare$ — $\blacksquare$	Dodecyl- + 0,01 n NaNO_3 ($c_k = 8,6 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$)
$\circ$ - - - $\circ$	$\square$ ····· $\square$	Tetradecyl- ($c_k = 3,7 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$)
$\bullet$ - - - $\bullet$	$\blacksquare$ ····· $\blacksquare$	Tetradecyl- + 0,01 n NaNO_3 ($c_k = 1,1 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$)

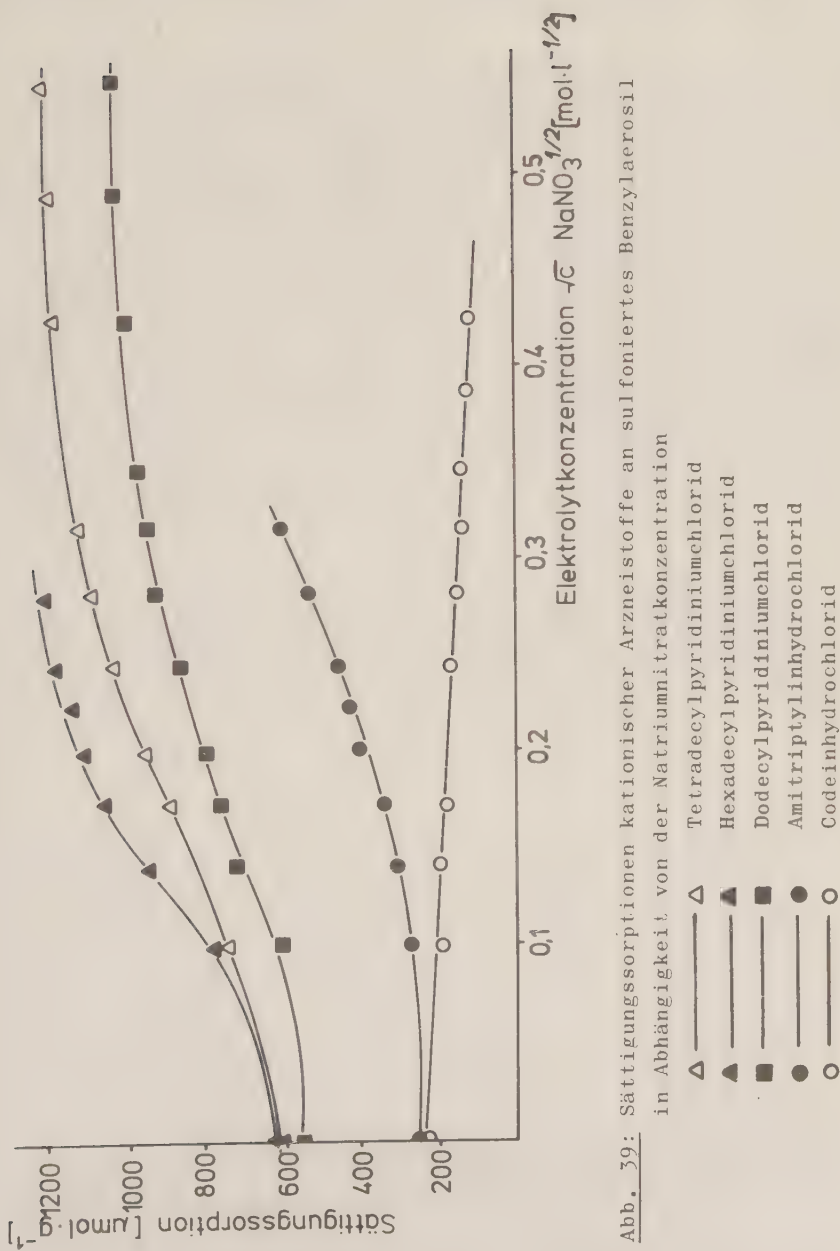


Abb. 39: Sättigungsorptionen kationischer Arzneistoffe an sulfoniertes Benzylacrosil in Abhängigkeit von der Natriumnitratkonzentration

4. Sorptionsvermögen verschiedener Kieselsäuren in organischen Dispersionsmitteln

In organischem Milieu wirkt sich die Einführung der Benzylsulfonsäuregruppe praktisch nicht auf das Bindungsvermögen der Kieselsäureoberfläche aus. Die Sättigungssorptionen sind sowohl am Aerosil als auch am sulfonierten Benzylaerosil fast gleich (Tab. 9 S.53). Unterschiede sind im Isothermenverlauf zu erkennen. Codein ist bei beiden Sorbentien durch einen steilen, Benzocain durch einen flacheren Isothermenanstieg gekennzeichnet. Die Einführung von Benzylgruppen führt dagegen zu einer geringeren Affinität der genannten Arzneistoffe zur Kieselsäureoberfläche. Dies wird deutlich an dem flacheren Isothermenanstieg (Abb. 40) und den verminderten Sättigungssorptionen (Tab. 9 S.53). Die starke Bindung von Codein und Benzocain- und die im Vergleich dazu schwächere Bindung von Benzoessäure - am sulfonierten Benzylaerosil läßt sich auch aus den LANGMUIR-Isothermen*) ablesen (Abb. 41).

Bei der Reaktion von Äthinylöstradiol mit Aerosil und dem sulfonierten Benzylaerosil in Tetrachlorkohlenstoff ist kein Unterschied zwischen beiden Sorbentien festzustellen (Abb.42). Bei gleichem Isothermenverlauf wird eine Sättigung von 350 $\mu\text{mol/g}$ erreicht.

*) Die Sorption der genannten Arzneistoffe am Aerosil der Auftragung nach LANGMUIR geht aus Abb.27 S. 56 hervor. Aus der graphischen Darstellung kann nach $\frac{c}{c_s} = \frac{1}{K \cdot c_{sm}} + \frac{c}{c_{sm}}$ die Sättigungssorption c_{sm} aus der Steigerung der Kurve und der LANGMUIR-Konstante K aus dem Ordinatenabschnitt für $c = 0$ berechnet werden.

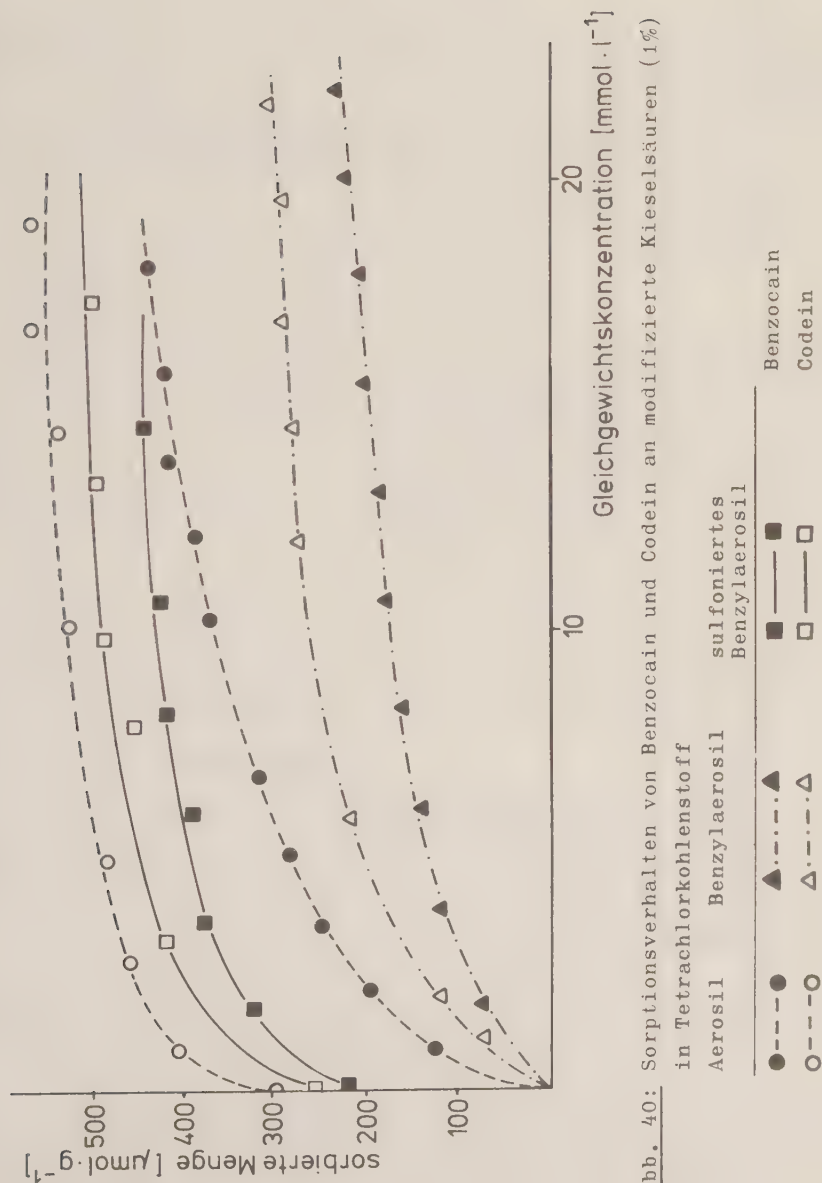


Abb. 40: Sorptionsverhalten von Benzocain und Codein an modifizierte Kieselsäuren (1%) in Tetrachlorkohlenstoff

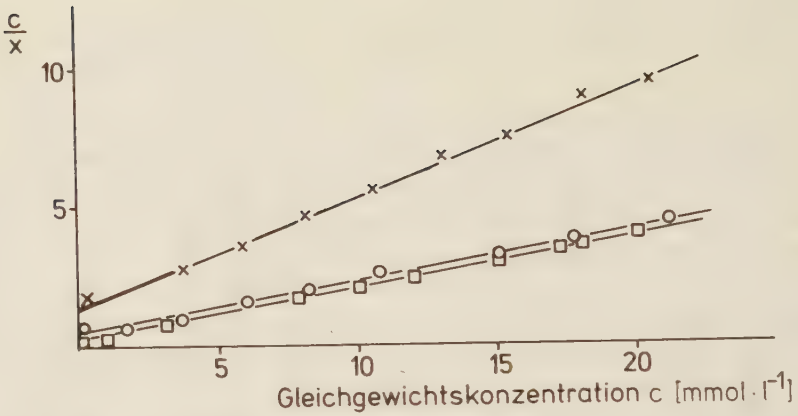


Abb. 41: Sorptionsverhalten von Benzoesäure, Benzocain und Codein an sulfoniertes Benzylaerosil in der Auftragung nach LANGMUIR

x — x Benzoessäure
 o — o Benzocain
 □ — □ Codein

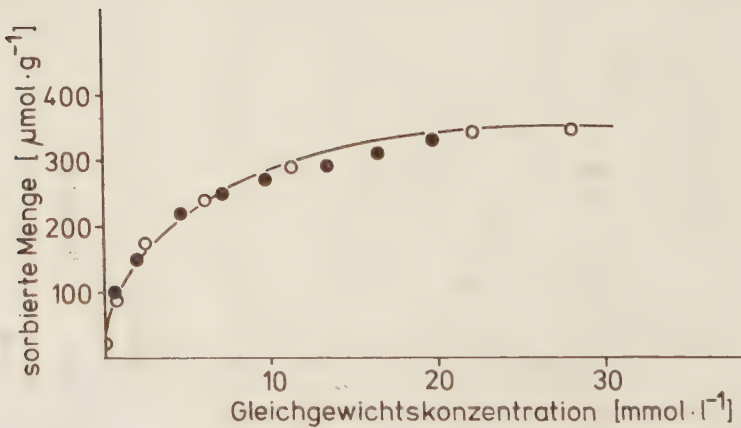


Abb. 42: Sorptionsverhalten von Äthinylöstradiol an modifizierte Kieselsäuren (1%) in Tetrachlorkohlenstoff

o — o Aerosil
 ● — ● sulfoniertes Benzylaerosil

5. Verfolgung der Arzneistoffliberation

5.1 Herstellung der Sorbate

Aus Tetrachlorkohlenstoff bzw. Mischungen aus Tetrachlorkohlenstoff und Chloroform (Steroide) bzw. Wasser (Tenside) die Kieselsäuren (Aerosil bei den Steroiden, modifizierte Kieselsäuren bei Tetradecylpyridiniumchlorid) in einem Sorptionsschritt nach Einstellung des jeweiligen Sorptionsgleichgewichtes mit Arzneistoff belegen (Tab.24).

5.2 Desorption und Bestimmung der Wirkstoffe

Steroide:

200 mg Sorbat (Arzneistoffgehalt ca. 20 mg) zum Zeitpunkt t_0 in 500 ml Wasser einbringen (1000 ml Becherglas mit Magnetrührer, definierte Rührgeschwindigkeit).*) In bestimmten Zeitabständen jeweils 20 ml mit einer Filterspritze entnehmen und durch ein Membranfilter drücken (Rekordspritze, Membranfilter: Porenweite 0,1 μm , Durchmesser 25 mm). Um Fehler durch Sorption des Arzneistoffes am Filter auszuschalten, erst nach 15 ml Vorlauf die Konzentration des Arzneistoffes UV-spektrophotometrisch bestimmen. (Spektralphotometer: ZEISS PQM II, Quarzküvette 0,2 cm; Wellenlängen: Äthinylöstradiol: $\lambda = 280 \text{ nm}$, Hydrocortisonacetat: $\lambda = 242 \text{ nm}$, Digitoxin: $\lambda = 240 \text{ nm}$, Küvette hier 0,5 cm)

Tetradecylpyridiniumchlorid:

200 mg Sorbat (Arzneistoffgehalt siehe Tab. 8 S.50) in 200 ml Wasser einbringen (konisches Becherglas 500 ml, Magnetrührer). Die Freigabe des Tensids über Leitfähigkeitsmessung verfolgen, wobei in den ersten 3 Minuten alle 10 Sekunden, dann in größeren Abständen die Skalenteile notiert werden, bis die Leitfähigkeit einen konstanten Wert erreicht (nach 20 Minuten).

Meßgerät: Fa. PUSL L 21/ACP; Elektrode: Eintauchzelle
Type LTA, Wissenschaftliche Technische Werkstätten Weilheim.

Nach der Gleichgewichtseinstellung die desorbierte Arzneistoffmenge in einer aliquoten Menge durch Titration nach CARKHUFF-BOYD bestimmen.

*) Unterschiedliche Rührgeschwindigkeiten haben einen signifikanten Einfluß auf die Freigabe (14).

VI. Verschiedene quantitative Bestimmungsmethoden

1. Konduktometrische Chloridbestimmung

Bestimmung: Chloridionen
Maßlösung: 0,01 n Silberacetatlösung
Meßgerät: Leitfähigkeitsmeßgerät L 21/ACP mit Elektrode L 201/21 (Fa.PUSL, München), Magnetrührer
Durchführung: Dem Zentrifugat aliquoten Anteil entnehmen und mit frisch destilliertem Wasser auf 50 ml verdünnen, unter Rühren jeweils 0,5 ml Maßlösung zutropfen lassen und den Skalenwert notieren. Die Titration ist beendet, wenn die Leitfähigkeit nach Erreichen eines Minimums wieder linear ansteigt.

Graphische

Auftragung: Skalenteile der Leitfähigkeit gegen ml der zugesetzten Maßlösung. Schnittpunkt der beiden Geraden gibt Äquivalenzpunkt an.

2. Zwei-Phasen-Titration

Bestimmung: Kationische und anionische Tenside
Maßlösung: $5 \cdot 10^{-3}$ mol Natriumlaurylsulfat bzw. $5 \cdot 10^{-3}$ mol Tetradecylpyridiniumchlorid
Indikator: Dimethylgelb
Durchführung: Nach CARKHUFF-BOYD (34) in folgender Modifizierung: Von der zu bestimmenden zentrifugierten Analysenlösung so viel vorlegen, daß von der Maßlösung zwischen 5 und 10 ml verbraucht wird. 5 ml 3 n H_2SO_4 und 20 ml Chloroform zugeben und mit Wasser auf 70 ml auffüllen.

3. Bestimmung der kritischen Mizellbildungskonzentration

Methode:	Meßung der Oberflächenspannung (140)
Meßgerät:	Interfacialtensiometer nach LE COMPTE DU NOUY K 8600 der Fa. KRÜSS, Homburg.
Messung:	Jeder Meßpunkt der Verdünnungsreihe wird dreifach bestimmt.
Auswertung:	Graphische Auftragung der Oberflächenspannung gegen Logarithmus der Tensidkonzentration. Im Bereich der CMC hat die Oberflächenspannung ein Minimum (30). Ergebnisse siehe Tab. 25.

Tab. 25: Kritische Mizellbildungskonzentration (c_k) verschiedener Arzneistoffe unter verschiedenen Milieubedingungen (mmol/l)

Verbindung	Milieu	c_k	c_k in rein wäßrigen Lösungen
Dodecyl-pyridiniumchlorid	0,01 m NaNO_3	8,6	11,0 **)
	0,01 m NaCl	9,0	
	0,05 m NaCl	8,0	
	0,08 m NaCl	6,8	
	Puffer: pH = 7,5 NaOH: pH = 7,5	11,0 12,0	
Tetradecyl-pyridiniumchlorid	NaOH: pH = 8	3 *)	3,7 **)
	0,01 m NaCl	2,2**)	
	0,05 m NaCl	0,8**)	
	0,01 m NaNO_3	1,1	
Hexadecyl-pyridiniumchlorid	NaOH: pH = 8	0,9 *)	0,9 **)
Amitriptylin-HCl	0,1 m NaCl	18 *)	35 *)
*) (12) **) (127)			

D. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird die Herstellung und Normierung oberflächenmodifizierter Kieselsäuren beschrieben, deren Reaktionsverhalten gegenüber Arzneistoffen abgeklärt und mit dem Sorptionsvermögen des Ausgangsmaterials (Aerosil 200) verglichen.

Aus den Untersuchungsergebnissen können im einzelnen folgende Gesetzmäßigkeiten abgeleitet werden:

1. An der Oberfläche anorganischer Hilfsstoffe vom Typ der kolloidalen Kieselsäuren können funktionelle Gruppen wie Benzylreste durch Chemisorption fest verankert werden. Durch Sulfonierung der grenzflächenständigen Benzylreste entstehen stark saure Kationenaustauscher.
2. Für die bei Herstellung und Anwendung notwendige Normierung der modifizierten Kieselsäuren werden eine Reihe von Methoden verwendet, die in ihrer Gesamtheit eine gute Übereinstimmung bezüglich der an die Oberfläche eingeführten funktionellen Gruppen liefern.

3. Der spezifische qualitative Nachweis und die quantitative Bestimmung grenzflächenständiger funktioneller Gruppen erfolgt mit Hilfe von spektroskopischen Methoden:

Die Erfassung chemisorbierter aromatischer Gruppen durch die UV-Spektrophotometrie ist dabei im Transmissionsverfahren unter Berücksichtigung des Streulichtverlusts möglich. Untersuchungen im IR-Bereich geben über Art und Menge der funktionellen Gruppen an Sorbens und Sorptiv Aufschluß.

4. In wäßrigem Milieu wird das Sorptionsvermögen durch Einführung funktioneller Gruppen an die Kieselsäureoberfläche - verglichen mit der Ausgangssubstanz Aerosil 200 - erhöht bzw. erweitert: Eine Erhöhung trifft zu für kationische Substanzen; im Falle des Benzylaerosil jedoch nur für Mizellbildner, im Falle des sulfonierten Benzylaerosil sowohl für aggregierende als auch nicht aggregierende kationische

Arzneistoffe. Eine Erweiterung des Sorptionsvermögens auch auf anionische Tenside wird durch die an der Kieselsäureoberfläche chemisorbierten Methyl- bzw. Benzylgruppen erreicht.

5. Der Bindungsmechanismus wird durch die Oberfläche der anorganischen Festkörpermatrix bestimmt:

Das sulfonierte Benzylaerosil ist ein stark saurer Kationenaustauscher. Bei aggregierenden Substanzen erfolgt eine weitergehende Sorption über hydrophobe Wechselwirkungen (Tensidkonzentration $> c_k$). Bei Benzyl- bzw. Methylaerosil liegen den Reaktionen mit Arzneistoffen überwiegend hydrophobe Bindungen zugrunde.

6. Milieueinflüsse (Wasserstoffionenkonzentration, Elektrolyte) wirken sich auf das Sorptionsvermögen oberflächenmodifizierter Kieselsäuren weniger stark aus als dies beim Aerosil 200 der Fall ist. Dabei ist besonders zu vermerken, daß der stark saure Kationenaustauscher (sulfoniertes Benzylaerosil) in Bezug auf sein Austauschverhalten praktisch unabhängig von der Wasserstoffionenkonzentration ist. Auch auf zugesetzte Elektrolyte (NaCl , NaNO_3) reagieren die modifizierten Derivate (Methyl-, Benzyl-, sulfoniertes Benzylaerosil) weit weniger empfindlich.

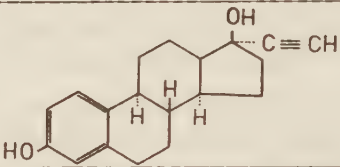
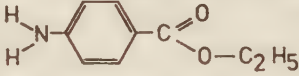
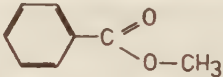
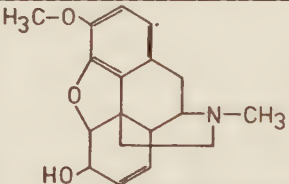
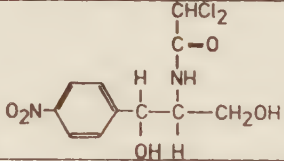
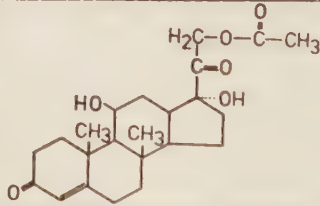
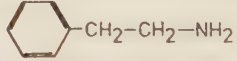
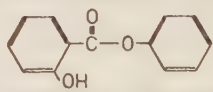
Diese Ergebnisse werden mit dem Aufbau der Grenzschichten und Strukturänderungen des Wassers in Zusammenhang gebracht.

7. Im unpolaren organischen Dispersionsmittel (Tetrachlorkohlenstoff) wird eine stärkere Bindung der Arzneistoffe an kolloidale Kieselsäuren beobachtet als in Chloroform oder Äthanol. Die Werte für die Sättigungssorption an Aerosil 200 und sulfoniertem Benzylaerosil sind dabei annähernd gleich, während die Bindung an Benzylaerosil geringer ist und an Methylaerosil keine Sorption erfolgt.
8. Mit Hilfe der LANGMUIR-Gleichung werden Sättigungssorptionswerte (Platzbedarf der sorbierten Moleküle) sowie der freien Enthalpien der Adsorption verschiedener Arzneistoffe an kolloidale Kieselsäuren aus Tetrachlorkohlenstoff abgeschätzt.

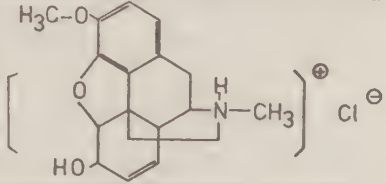
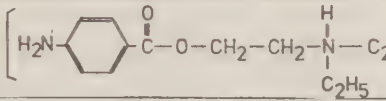
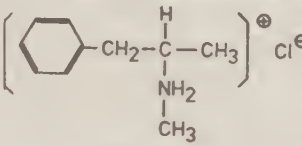
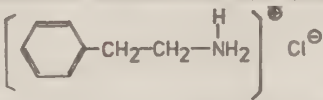
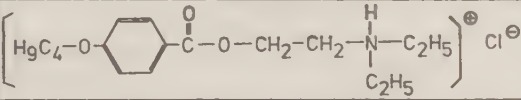
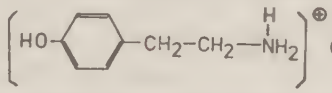
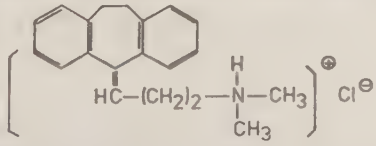
9. Die Freigabe von Wirkstoffen aus Sorbaten verschiedenartiger Kieselsäuren erfolgt rasch und verläuft in wäßrigem Milieu unabhängig von der Struktur der Wirkstoffe und der Art der grenzflächenständigen Gruppen an der Kieselsäurematrix. Die Lösungsgeschwindigkeit schwer löslicher Stoffe (Steroide) läßt sich dabei beträchtlich steigern.
10. IR-spektroskopische Untersuchungen zeigen, daß vorwiegend Wasserstoffbrückenbindungen für die Wechselwirkungen zwischen Sorbens und Sorptiv verantwortlich sind. Dabei können sowohl Hydroxylgruppen an der Kieselsäureoberfläche als auch entsprechende funktionelle Gruppen der Arzneistoffe zur Bindung in unterschiedlichem Ausmaß beitragen. Im Falle von Codein und Benzocain werden Vorstellungen entwickelt über die Anordnung der Moleküle an der Grenzfläche.

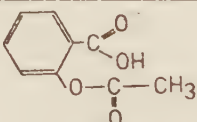
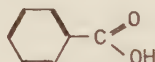
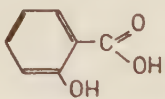
E. ANHANG

Arzneistoffe, welche als Sorptive in die Untersuchungen einbezogen wurden:

Arzneistoff *)	Formel	MG
I. Neutral reagierend		
Äthinylöstradiol (17 α)		296,41
Benzocain (DAB 7)		165,2
Benzoessäure-methylester		136,14
Codein		317,39
Chloramphenicol (DAB 7)		323,13
Hydrocortison-acetat		404,51
Phenyläthylamin.		121,18
Salicylsäure-phenylester		214,2

*) Wenn nicht anders vermerkt, handelt es sich um Präparate der Firma E.MERCK, Darmstadt (p.A.Qualität).

Arzneistoff	Formel	MG
II. Kationisch a. Nicht aggregierend		
Codein-HCl		371,86
Procain-HCl		272,8
Methamphetamin (DAB 7)		185,7
Phenyläthyl- amin-HCl		157,5
Stadacain-HCl		329,4
Tyramin-HCl		173,5
b. Schwach aggregierend		
Amitriptylin- HCl *)		313,87
*) Präparat der Firma TROPON-Werke, Köln-Mülheim		

Arzneistoff	Formel	MG
c. Stark aggregierend		
Alkylpyridinium-chloride *)	$\left. \begin{array}{c} \text{Pyridinium ring} \\ \text{N}-\text{R} \end{array} \right\}^{\oplus} \text{Cl}^{\ominus}$	
Decyl-	$\text{R} = \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3$	
Dodecyl-	$\text{R} = \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_3$	301,91
Tetradecyl-	$\text{R} = \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CH}_3$	329,97
Hexadecyl	$\text{R} = \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_3$	358,02
III. Anionisch		
Acetylsalicylsäure (DAB 7)		180,2
Benzoessäure (DAB 7)		122,1
Salicylsäure (DAB 7)		138,1
Natriumlaurylsulfat *)	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}^{\ominus} \text{Na}^{\oplus}$	288,39
*) Präparate der Firma HENKEL & Cie, durch Umkristallisieren gereinigt.		

F. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ALLEN L.H., MATIJEVIC E., MEITES L; J.inorg.nucl.Chem. 33, 1293 (1970)
- (2) AHRLAND S., GRENTHE J., NOREN B.; Acta Chem.Scand. 14, 1059 (1960)
- (3) ANDERSON J.A., WICKERSHEIM K.A.; Surface Sci. 2, 252 (1964)
- (4) ARMISTEAD C.G., HOCKEY J.A.; Trans.Faraday Soc. 63, 2549 (1967)
- (5) BASCOM W.D.; J.Phys.Chem. 76, 3188 (1972)
- (6) BASILA M.R.; Appl.Spectr.Rev. 1, 289 (1968)
- (7) BAUER G., STÖBER W.; Kolloid Z. 167, 27 (1959)
- (8) BAVAREZ M., BASTICK J.; Compt.Rend 258, 3683 (1964)
- (9) BELLAMY L.J.; Ultrarot Spektrum und chemische Konstitution, Darmstadt 1961
- (10) BERG K., UNGER K.; Kolloid Z.und Z.Polymere 246, 682 (1971)
- (11) BERMUDEZ M.V.; J.Phys.Chem. 75, 3249 (1971)
- (12) BIEDERMANN M.; Dissertation Universität München 1974
- (13) BIERNATH J.; Freiburger Forsch.Hefte, Reihe A, 326 (1967)
- (14) BIRSACK M.; Dissertation Universität München 1975
- (15) BIJSTERBOSCH B.H.; J.Colloid Interface Sci. 47, 186 (1974)
- (16) BÖHM H.P.; Angew.Chem. 4, 600 (1965)
- (17) BÖHM H.P.; Angew.Chem. 78, 617 (1966)
- (18) BÖHM H.P.; Advanc. in Catalysis 16, 179 (1966)
- (19) BÖHM H.P.; Angew.Chem., Int.Edit. 5, 533 (1966)
- (20) BÖHM H.P.; Chem.Ing.Techn. 46, 716 (1974)
- (21) BÖHM H.P.; Kolloid Z. und Z.Polymere 227, 17 (1968)
- (22) BÖHM H.P., SCHNEIDER M.; Z.anorg.allgem.Chem. 301, 326 (1959)
- (23) BÖHM H.P., KÄMPF G.; Z.Phys.Chem. 23, 17 (1960)
- (24) BÖHM H.P., SCHNEIDER M., ARENDT F.; Z.anorg.allg.Chem. 320, 43 (1963)
- (25) BÖHME H., HARTKE K.; Kommentar zum DAB 7, Ausgabe 1968
- (26) BODDENBERG B., HAUL R., OPPERMANN G.; Ber.Bunsenges.75, 1054 (1971)
- (27) BODE R., FERCH H., FRATZSCHER H.; Kautschuk, Gummi, Kunststoffe 20, 578 (1967)
- (28) de BOER J.H.; Proc.Kon.nederl.Akad.Wetenschr.Ser B 60, 54 (1957)

- (29) BORELLE E., ZECCHINA A., MORTERRA C.; J.Phys.Chem. 71, 2938 (1967)
- (30) BROSOMSKI G., ROHR M., LEHMANN G.; Fette,Seifen,Anstrichm. 75, 335 (1973)
- (31) BROUN E.V., KOROLEV A.Ya.; Russ.J.Phys.Chem. 44, 443 (1970)
- (32) CAMARA B., FINK P., PFORR G., RACKOW B.; Z.Chem. 12, 451 (1972)
- (33) CANT N.W., LITTLE L.H.; Canad.J.Chem. 43, 1252 (1965)
- (34) CARKHUFF E.D., BOYD W.M.F.; J.Am.Pharm.Ass. 43, 240 (1954)
- (35) v.CAUWELAERT F.H., JACOBS P.A., UYTTERHOVEN J.B.; J.Phys. Chem. 76, 1434 (1972)
- (36) CHUIKO A.A.; Colloid J. 31, 624 (1969)
- (37) CHRISTEN H.R.; Grundlagen der organischen Chemie, Aarau 1970
- (38) CRISP, D.J.; J.Colloid Sci. 11, 356 (1956)
- (39) v.CZETSCH-LINDENWALD; Pharm.Ind. 27, 300 (1965)
- (40) DAVYDOV V.Ya., ZHURAVLEV L.T., KISELEV A.V.; Russ.J.Phys.Chem. 38, 1108 (1964)
- (41) DAVYDOV V.Ya., KISELEV A.V., ZHURAVLEN L.T.; Trans.Faraday Soc. 60, 2254 (1964)
- (42) Documentation of Molecular Spectroscopy, Weinheim 1967, Kat.Nr.1603
- (43) DOERFFEL K.; Statistik in der analytischen Chemie, Leipzig 1966
- (44) McDONALD R.S.; J.Phys.Chem. 62, 1168 (1958)
- (45) DONNET J.B.; Bull.Soc.Chim.France, Sonderheft 1970
- (46) EGGERT J., HOCK L., SCHWAB G.M.; Lehrbuch der physikalischen Chemie, 9.Auflage, Stuttgart 1968
- (47) EGOROV M.M., KVLIVIDZE W.J., KISSELEV V.F., KRASSILNIKOV K.G.; Kolloid Z.und Z.Polymere 212, 126 (1966)
- (48) ELEY D., KIVANUKA G., ROCHESTER C.; J.Chem.Soc. 69, 2062 (1973)
- (49) ELLIS B., CLARK-MONKS C., ROWAN K.; Phys.and Chem.of Glasses 13, 1 (1972)
- (50) EVERETT D.H.; Colloid Science, London 1973, p.49
- (51) FERCH H.; Pharm.Ind. 32, 478 (1970)
- (52) FERY N., LAIBLE R., HAMMAN K.; Angew.Makrom.Chemie 34, 81(1972)
- (53) FINK P., POHLE W., KÖHLER A.; Z.Chem. 12, 6 (1972)
- (54) FINK P., CAMARA B., WOLLESCHEFSKY E., KELLNER E., WELZ E. PHAM DHIN TY; Z.Chem. 11, 473 (1971)
- (55) FINK P., CAMARA B.; Z.Chem. 10, 474 (1970)
- (56) FINK P., CAMARA B.; Z.Chem. 12, 35 (1972)

- (57) FINK P., POHLE W., KÖHLER A.; Z.Chem. 12, 117 (1972)
- (58) FINK P., POHLE W., KÖHLER A., WINDE H.; Z.Chem. 12, 157 (1972)
- (59) FRIPIAT J.J., UYTERHOEVEN J.; J.Phys.Chem. 66, 800 (1962)
- (60) GALKIN G.A., KISELEV A.V., LYGIN V.J.; Russ.J.Phys.Chem. 43, 431 (1969)
- (61) GLIER R., Dipl.Chem., physikalisch-chemisches Labor Schweinfurt, Röthlein (persönl.Mitteilung)
- (62) GSTIRNER F., PICK C.; Arch.Pharmaz. 300, 757 (1967)
- (63) GSTIRNER F., KNIPP J.; Pharm.Ztg. 108, 61 (1963)
- (64) GSTIRNER F.; Arch.Pharmaz. 300, 504 (1964)
- (65) GSTIRNER F., FREISEL W.; Pharm.Ind. 34, 493 (1973)
- (66) HAIR M.L.; IR-Spectroscopy in Surface Chemistry, New York 1967
- (67) HAIR M.L., HERTL W.; J.Phys.Chem. 73, 2372 (1969)
- (68) HAMBLETON F.H., HOCKEY J.A., TAYLOR J.A.G.; Naturwissenschaften 208, 138 (1965)
- (69) HAMBLETON F.H., HOCKEY J.A., TAYLOR J.A.G.; Trans.Faraday Soc. 62, 795 (1966)
- (70) HAUL R., DÜMBGEN G.; Chem.Ing.Techn. 32, 349 (1967)
- (71) HAUL R., DÜMBGEN G.; Chem.Ing.Techn. 35, 586 (1963)
- (72) HASEGAWA M., LOW J.D.; J.Colloid Interface Sci. 30, 378 (1969)
- (73) HENCH L.; Characterization of Powder Surfaces, Chapter 16, S. 457, Gainesville, Florida 1971
- (74) HERZ A.H., HELLING J.O.; J.Colloid Interface Sci. 22, 391 (1966)
- (75) HESTON W.M., ILER R.K., SEARS G.W.; J.Phys.Chem. 64, 147 (1960)
- (76) HOCKEY J.A.; Trans.Faraday Soc. 62, 34 (1966)
- (77) HOCKEY J.A.; Chem. and Ind. 2, 57 (1965)
- (78) HOLLEMAN-WIBERG; Lehrbuch der anorganischen Chemie, Ausgabe 1964, S.321, Berlin
- (79) HÜTTENRAUCH R.; Pharmazie 24, 293 (1969)
- (80) ILER R.K.; The Colloid Chemistry of Silica and Silicates, New York 1955
- (81) JEZIOROWSKI H., KNÖZINGER H., MEYE W., MÜLLER H.D.; Trans. Faraday Soc.I 69, 1744 (1973)
- (82) JONES C.E., Klier K.; Ann.Rev.Mater.Sci. 2, 1 (1972)
- (83) KASPAR H.; Dissertation ETH Zürich 1962

- (84) KAY L.; Adv.Chem.Ser. 73, 1 (1968)
- (85) KHAN E.; Can.J.Chem. 50, 125 (1972)
- (86) KILLMANN E., STRASSER H.J.; Angew.Makrom.Chem.31, 169 (1973)
- (87) KISELEV A.V.; J.Phys.Chem. 36, 1326 (1962)
- (88) KISELEV A.V.; Russ.J.Phys.Chem. 38, 1501 (1964)
- (89) KISELEV A.V., LYGIN V.J., TITOVA T.J.; Russ.J.Phys.Chem.38, 1487 (1964)
- (90) KOBERSTEIN E., VOLL M.; Z.Phys.Chem., Neue Folge, 71, 275 (1970)
- (91) KÖHLER A., WINDE H.; Z.Chem. 9, 393 (1969)
- (92) KOHLSCHÜTTER W.W.; Fortschr.Kolloide Polymere 55, 29 (1971)
- (93) KOHLSCHÜTTER W.W., GETROST H., MIEDTANK; Z.anorg.allgem. Chem. 308, 190 (1961)
- (94) KOLSTSOV S.J., ALESKOVSKII V.B.; Russ.J.Phys.Chem.41, 336 (1969)
- (95) KORTÜM G.; Reflexionsspektroskopie, Berlin, Göttingen, New York 1969
- (96) KORTÜM G.; Kalorimetrie, Photometrie, Spektrophotometrie, Berlin 1962
- (97) KÜHNEL S., DUNKEN H.; Z.Chem. 6, 195 (1973)
- (98) KROKER R., SCHNEIDER M., HAMMAN K.; Progr.Org.Coatings 1, 23 (1972)
- (99) LAMBERT R.; J.Colloid.Interface Sci. 45, 440 (1973)
- (100) LIPPOLD B.H., LIPPOLD B.C.; Pharm.Ind. 35, 854 (1973)
- (101) LIPPOLD B.C., LIPPOLD B.H.; Pharmazie 28, 202 (1973)
- (102) LIPPOLD B.C., LÜTSCHG R.; Pharmazie 29, 66 (1974)
- (103) LIEBL H.; Dissertation Universität München 1973
- (104) LITTLE L.H.; IR-Spectra of adsorbed Species, London 1966
- (105) MAATMANN R.W.; J.Phys.Chem. 72, 104 (1968)
- (106) MARTIN N.A., SWARBRICK J., CAMMARATA A.; Physical Pharmacy, Philadelphia 1970
- (107) MATAGA N., KUBOTA T.; Molecular Interactions and Electronic Spectra, New York 1970
- (108) MERTENS G.; J.Colloid Interface Sci. 42, 169 (1973)
- (109) MOLL F.; Mitt.Dt.Pharm.Ges. 41, 146 (1971)
- (110) MONKHOUSE D.C., LACH L.; Canad.J.Pharmac.Sci.7, 29 (1972) und 61, 1435 (1972)
- (111) MORIMOTO T., IMAI J., NAGAO M.; J.Phys.Chem. 78, 704 (1973)

- (112) MORROW B.A., THOMSON L.W., WETMORE R.W.; *Catalysis* 28, 332 (1973)
- (113) MORROW B.A., CODY I.A.; *J.Phys.Chem.* 77, 1465 (1973)
- (114) MORTERRA G., LOW M.J.D.; *J.Phys.Chem.* 73, 321 (1969)
- (115) MÜNZEL K.; *Fortschr.Arzneimittelforsch.* 10, 204 (1966)
- (116) NEIMARK J.E.; *Neftekhimiya* 3, 149 (1963)
- (117) NEIMARK J.E.; *Chemical Abstracts* 59, 53 (1963) und 65, 353 (1966)
- (118) NOLL W.; *Angew.Chem.* 75, 123 (1963)
- (119) NOLLER H., MAYERBÖCK B., ZUNDL G.; *Surface Sci.* 33, 82 (1972)
- (120) OLJENIK S., POSUER A.M.; *J.Colloid Interface Sci.* 37, 536 (1971)
- (121) "ORGANIKUM", *Organisch-Chemisches Grundpraktikum*, Berlin 1968
- (122) PERI J.B.; *J.Phys.Chem.* 70, 2937 (1966)
- (123) POLLAND D.C., SCHERAGA H.A.; *J.Colloid Interface Sci.* 21, 273 (1966)
- (124) PUSCH G.; *Freiberger Forschungshefte, Reihe A*, 7, 383 (1966)
- (125) REESSING F., FINK P.; *Z.Chem.* 12, 479 (1972)
- (126) RIDGEWAY K., RUBINSTEIN M.; *J.Pharm.Pharmacol.* 23, 587 (1971)
- (127) RUPPRECHT H.; *Dissertation Universität München* 1968
- (128) RUPPRECHT H.; *Mitt.Dt.Pharm.Ges.* 40, 3 (1970)
- (129) RUPPRECHT H.; *Arch.Pharmaz.* 305, 149 (1971)
- (130) RUPPRECHT H.; *Kolloid-Z.u.Z.Polymere* 249, 1127 (1971)
- (131) RUPPRECHT H.; *J.Pharm.Sci.* 61, 700 (1972)
- (132) RUPPRECHT H., LIEBL H.; *Kolloid-Z.u.Z.Polymere* 239, 685 (1970)
- (133) RUPPRECHT H., LIEBL H.; *Kolloid-Z.u.Z.Polymere* 250, 719 (1972)
- (134) RUPPRECHT H., LIEBL H., ULLMANN E.; *Pharm.Ind.* 28, 759 (1973)
- (135) RUPPRECHT H., BIEDERMANN M.; *Pharm.Ind.* 35, 640 (1973)
- (136) RUPPRECHT H., BIEDERMANN M.; *Colloid Polymer Sci.* 252, 558 (1974)
- (137) RUPPRECHT H., BIRSACK M.; *Pharm.Ind.* 36, 260 (1974)
- (138) RUPPRECHT H., LAGALY G., STANISLAUS F.; *Colloid Polymer Sci.* im Druck
- (139) RUPPRECHT H., ULLMANN E., THOMA K.; *Fortschr.Kolloide Polymere* 55, 45 (1971)
- (139a) RUPPRECHT H., BIEDERMANN M., LIEBL H.; in Vorbereitung

- (140) SCHICK M.J.; J.Colloid Sci. 17, 801 (1962)
- (141) SCHIEFER G.; Dissertation Universität Frankfurt 1970
- (142) SCHNEIDER M.; Dissertation Universität Heidelberg 1962
- (143) SCHOTT G., POPOWSKI E.; Z.Anorg.Chem. 380, 283 (1971)
- (144) SCHRAMM E., DANNENBERG R.; Ber.Bunsenges.77, 53 (1944)
- (145) SCHUBERT H., BALDAUF H.; Tenside 4, 172 (1967)
- (146) SCHUBERT H., SCHNEIDER W., BALDAUF H.; Tenside 6, 185 (1968)
- (147) SCHWARZ R., SPEISER P.; A.P.V.Informationsdienst 20, 210 (1974)
- (148) SEARS G.W.; Anal.Chem. 28, 1981 (1966)
- (149) SHAW D.J.; Elektrophoresis, London - New York 1969
- (150) SHAW D.J.; Introduction to Colloid and Surface Chemistry, London 1966
- (151) SHINODA K., NAKAGAWA T.; Colloidal Surfactants, London - New York 1963
- (152) SOMMER F.; Dissertation Universität München 1971
- (153) STAAB H.A.; Einführung in die theoretische organische Chemie, Weinheim/Bergstraße (1970)
- (154) STÖBER W.; Kolloid Z. 149, 39 (1956)
- (155) STÖBER W., BAUER G.; "Die Staublungerkrankungen" Bd.3, Wiss.Forsch.Ber.66, 31 (1957)
- (156) STÖBER W., Anal.Chem. 604, 104 (1957)
- (157) STÖBER W.; Beitr.Silikoseforschung 89, 1 (1966)
- (158) TAKAMURA Ts.; Kolloid.Z.195, 12 (1964)
- (159) THOMA K., ULLMANN E., WOLFERSEDER E.; Sci.Pharm.34, 191 (1966)
- (160) ÜHLEIN M.; Dissertation Universität Saarbrücken 1971
- (161) UNGER K.; Habilitationsschrift Technische Hochschule Darmstadt (1969)
- (162) UNGER K.; J.Chromat.Sci. 9, 463 (1971)
- (163) UNGER K.; Angew.Chem. 84, 331 (1972)
- (164) UNGER K.; Chromatogr. 7, 63 (1974)
- (165) UNGER K., BERG K.; Z.Naturf. 24 b, 454 (1969)
- (166) UNGER K., BERG K., GALLEI E.; Kolloid Z.u.Z.Polymere 234 1108 (1969)
- (167) UNGER K., BERG K., NYAMAH D., LOTHE Th.; Colloid Polymer Sci. 252, 317 (1974)
- (168) UNGER K., BERG K., GALLEI E., ERDEL G.; Fortschr.Kolloide Polymere 55, 34 (1971)

- (169) UNGER K., GALLEI E.; Kolloid Z.u.Z.Polymere 237, 358 (1970)
- (170) UNGER K., RINGE P.; Chem.Ing.Techn. 44, 435 (1967)
- (171) UNGER K., THOMAS W., ADRIAN P.; Kolloid Z.u.Z.Polymere 251, 45 (1973)
- (172) ULLMANN E.; Mitt.Dt.Pharm.Ges. 37, 89 (1967)
- (173) ULLMANN E., THOMA K., RUPPRECHT H.; Arch.Pharmaz. 301, 357 (1968)
- (174) ULLMANN Enzyklopädie der technischen Chemie, Band 2/I, S.258, München-Berlin 1961
- (175) VOLKMANN H.; Handbuch der IR-Spektroskopie, Weinheim 1972
- (176) WAGNER E., BRÜNNER H.; Angew.Chem. 72, 744 (1960)
- (177) WEISS A.; Kolloid Z. 211, 94 (1967)
- (178) WHITE T.E.; Society of Plastic Industry Inc. 3-B/15, Chicago 1965
- (179) WILLIAMS D.H., FLEMMING J.; Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Stuttgart 1971
- (180) WIRZING G.; Naturwissenschaften 51, 211 (1964)
- (181) WISTUBA H., BÖHM H.P.; Angew.Chem. 77, 622 (1965)
- (182) WITTICH E.K.H.; Dissertation Universität München 1974
- (183) WOLF H.; "Die Kolloidchemie der hochdispersen Kieselsäure.", DEGUSSA Frankfurt
- (184) WOLFERSEDER E.; Dissertation Universität München 1965
- (185) YATES D.C.; J.Phys.Chem. 73, 911 (1969)
- (186) YOUNG R.P.; Canad.J.Chem. 47, 2237 (1969)
- (187) YOUNG G.J.; J.Colloid Sci. 13, 67 (1958)
- (188) ZECCHINA A., VERSINO C., APPIANO A., OCCHIENCA G.; J.Phys.Chem. 72, 1471 (1968)

LEBENS LAUF

- Gerd Adolf Kindl geboren am 13.7.1944 in München als Sohn des Bäckermeisters Adolf Kindl und dessen Ehefrau Margarete, geb. Tafelmayer. Seit 1971 verheiratet mit Ursula Kindl, geb. Kaben
- Schulbildung: 1950-1954 Volksschule an der Rothpletzstraße in München
1954-1964 Oskar-von-Miller-Gymnasium München (ehemals Altes Realgymnasium)
Reifeprüfung am 22.7.1964
- Berufsausbildung: 1964-1966 Apothekerpraktikant in der Kant-Apotheke bei Herrn Dr. Siegfried Wieland, München
26.9.1966 Pharmazeutisches Vorexamen in München
Studium der Pharmazie: SS 1968 - WS 1970 Universität München
Staatsexamen: 7.5.1971 in München
Approbation: 21.9.1972
- Wehrdienst: Dezember 1972 - März 1973 am Institut für Wehrpharmazie und Lebensmittelchemie München
- Wissenschaftliche Arbeit: August 1971 - Juli 1974 unter der Anleitung von Frau Professorin Dr. E. Ullmann am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München.
- Berufliche Tätigkeit: 15.7.1971 - 31.8.1973 wissenschaftliche Hilfskraft, seit 1.9.1973 Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München;

